

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

FORTSETZUNG DES JAHRESBERICHTS
ÜBER DIE ERGEBNISSE DER IMMUNITÄTSFORSCHUNG

UNTER MITWIRKUNG HERVORRAGENDER FACHLEUTE

HERAUSGEGEBEN VON

PROFESSOR DR. **WOLFGANG WEICHARDT**
WIESBADEN

ZWÖLFTER BAND

MIT 125 ABBILDUNGEN



BERLIN
VERLAG VON JULIUS SPRINGER
1931

ALLE RECHTE, INSBESONDERE
DAS DER ÜBERSETZUNG IN FREMDE SPRACHEN,
VORBEHALTEN.
COPYRIGHT 1931 BY JULIUS SPRINGER IN BERLIN.
SOFTCOVER REPRINT OF THE HARDCOVER 1ST EDITION 1931

ISBN-13:978-3-642-90542-1

e-ISBN-13:978-3-642-92399-9

DOI: 10.1007/978-3-642-92399-9

Einführung.

In Band XII sind wiederum wichtige Darstellungen von maßgebenden Autoren über neuzeitliche Forschungsgebiete gesammelt:

So hat W. ERNST-München neuere Arbeiten über Encephalitiden bei Tieren besprochen, TH. KITZ-München die Leukomyelose der Hühner und die Leukämien, Lympho- und Myeloblastosen der Säugetiere.

E. BERGER vom Hygienischen Institut der Universität Basel stellt die experimentellen und epidemiologischen Grundlagen der aktiven Schutzimpfung gegen Tuberkulose von seinem Standpunkte aus dar.

Eine eingehende Beschreibung des jetzigen Standes der Bakteriologie, Epidemiologie und spezifischen Therapie der Pneumokokkeninfektionen des Menschen, unter besonderer Berücksichtigung der Pneumonie, verfaßte M. GUNDEL-Heidelberg.

Den Gang der neuesten Forschung über Krankheitserreger und Gewebesbefund bei multipler Sklerose stellt G. STEINER-Heidelberg dar.

H. REDETZKI-Berlin hat verschiedene Theorien über Entstehung, Verlauf und Erlöschen von Seuchen vom Standpunkt der öffentlichen Gesundheitspflege aus zusammengestellt.

G. ELKELES und E. BARROS-Berlin beschreiben den Stand der Psittacosisforschung.

W. LEHMANN-Hamburg gibt eine Übersicht über den jetzigen Stand der Scharlachforschung.

Endlich folgt eine zusammenfassende Darstellung der Hygiene der Kleinwohnung von H. KLIEWE und G. WEISE-Gießen.

Wiesbaden, im Juli 1931.

Der Herausgeber.

Inhaltsverzeichnis.

	Seite
I. Ernst , Professor Dr. W., Neuere Arbeiten über Encephalitiden bei Tieren	1
II. Kitt , Geheimer Veterinärarzt Professor Dr. Th., Die Leukomyelose der Hühner. (Mit 4 Abbildungen)	15
III. Kitt , Geheimer Veterinärarzt Professor Dr. Th., Leukämien, Lympho- und Myeloblastosen der Säugetiere	30
IV. Berger , Privatdozent Dr. E., Experimentelle und epidemiologische Grundlagen der aktiven Schutzimpfung gegen Tuberkulose	42
V. Gundel , Privatdozent Dr. M., Die Bakteriologie, Epidemiologie und spezifische Therapie der Pneumokokkeninfektionen des Menschen unter besonderer Berücksichtigung der Pneumonie	132
VI. Steiner , Professor Dr. G., Krankheitserreger und Gewebefund bei multipler Sklerose. (Vergleichend-histologisch-parasitologische Untersuchungen bei multipler Sklerose und anderen Spirochätosen.) (Mit 71 Abbildungen)	268
VII. Redetzky , Dr. H., Die verschiedenen Theorien über Entstehung, Verlauf und Erlöschen von Seuchen vom Standpunkt der öffentlichen Gesundheitspflege. (Mit 6 Abbildungen)	465
VIII. Elkeles , Dr. G. und Dr. E. Barros , Die Psittacosis (Papageienkrankheit) mit besonderer Berücksichtigung der Pandemie des Jahres 1929/30. (Mit 30 Abbildungen)	529
IX. Lehmann , Dr. W., Scharlach und seine Beziehungen zu Streptokokken	640
X. Kliewe , Obermedizinalrat Privatdozent Dr. H. und Regierungsbaurat G. Weise , Die Hygiene der Kleinwohnung. (Mit 14 Abbildungen)	719
Namenverzeichnis	808
Sachverzeichnis	824
Inhalt der Bände I—XII	839

I. Neuere Arbeiten über Encephalitiden bei Tieren.

Von

W. ERNST-München.

Inhalt.

	Seite
Infektiöse Encephalitiden bei Tieren	1
Nichteiterige Encephalitiden, Gruppentrennung und Zusammenordnung	1
Einschlüsse	4
Die Vira und die experimentelle Erforschung	5
Ausbreitung der Vira, Borna und bösartiges Katarrhalfieber	7
Immunitätsverhältnisse bei Borna	10
Nachtrag	11
Literatur	12

Infektiöse Encephalitiden bei Tieren.

Bei Tieren treten neben den Encephalitiden und Myelitiden infektiöser Art, bei denen die üblichen Eiter- und Entzündungserreger gefunden werden, die sog. nichteiterigen, lymphocytären Formen der Entzündung besonders hervor. Man hat Tuberkulose des Gehirns und Rückenmarkes und Aktinomykose festgestellt, Botryomyzesrasen, Streptothrixflocken und Rotzbacillen als Erreger, häufig auch Streptokokken und Pyogenesbacillen oder Erreger aus der Reihe der Colibacillen, Paratyphusbacillen, Bact. enteritidis für sich allein oder in Mischinfektion. Hämatogen oder lymphogen entstehen solche Veränderungen bei pyämischen Prozessen, Allgemeininfektionen oder verschleppt durch Parasiten oder fortgeleitet von entzündeten Nachbarorganen (Nasen- und Stirnhöhlenkatarrhen, Gehirnhautentzündung) oder nach Traumen. Der Verlauf ist akut oder subakut oder leitet über zu chronischen Veränderungen mit Fibroblasten- und Bindegewebswucherungen. Die klinischen Erscheinungen sind je nach Sitz und Ausbreitung durchaus verschieden, ebenso der Ausgang des Leidens. Durchbrüche zu den Meningen oder in die Ventrikel führen zu diffuser Meningitis oder zur Pyocephalie und zum Tod, oder die bedrohlichen Erscheinungen bedingen bei Tieren eine Notschlachtung. Besonderes Interesse bieten solche Veränderungen nur noch im Einzelfall nach Erscheinungen und Ablauf und nach den Folgen; Ätiologie und Genese sind geklärt.

Nichteiterige Encephalitiden, Gruppentrennung und Zusammenordnung.

Größte Beachtung haben in den letzten Jahren die sog. nichteiterigen, lymphocytären Entzündungen des Gehirns und Rückenmarks gefunden.

Durch Spirochäten und Trypanosomen hervorgerufene Gehirnveränderungen gehören zwar auch zu den nichteiterigen Encephalitiden, sollen aber hier

nur kurze Erwähnung finden, sind doch die oben aufgeführten Parasiten im wesentlichen nicht als neurotrope oder in Bezug auf Gehirn und Rückenmark elektiv organotrope zu bezeichnen. Solche Veränderungen kommen bei Lues (Paralyse), bei der Schlafkrankheit des Menschen, bei der Trypanosomiasis der Hunde und bei der Dourine der Pferde (SPIELMEYER) vor. Die Gehirnlues im engeren Sinne stellt eine Meningoencephalitis dar. Die spätluetische Paralyse bevorzugt das Grau der Gehirnrinde und des Striatums (O. SEIFRIED und H. SPATZ). O. SEIFRIED trennt die nichteiterigen, lymphocytären Encephalomyelitiden in zwei große Gruppen: solche mit elektiv neurotrophen Eigenschaften der Vira und solche mit organotropen Eigenschaften und zählt zur ersten Gruppe die Bornasche Krankheit der Pferde und Schafe, vorläufig die enzootische Rinderencephalitis, die Tollwut, die Meerschweinchenlähme, die Encephalitis epidemica und cerebrale Formen der HEINE-MEDINSCHEN Krankheit des Menschen, sowie des bösartigen Katarrhalfiebers der Rinder, zur zweiten Gruppe die enzootische Encephalomyelitis (MOUSSU und MARCHAND), sowie die von FRÖHNER und DOBBERSTEIN beschriebene Encephalomyelitis des Pferdes, die Encephalitis der Hundestaupe, der Schweinepest, der Geflügelpest und als Anhang die infektiöse Hühnerparalyse.

Die Teilung der beiden Gruppen vollziehen SEIFRIED und SPATZ nach der Art der Ausbreitung der entzündlichen Veränderungen im Gehirn und Rückenmark. Bei der ersten Gruppe handelt es sich um Polioencephalitiden; die graue Substanz zeigt stärkere Veränderungen als die weiße. Beide Gruppen sind keine Meningoencephalitiden. Meningitische Erscheinungen fehlen oder spielen zum mindesten eine unwesentliche Rolle. Bei der zweiten Krankheitsgruppe ist graue und weiße Substanz etwa in gleicher Weise beteiligt.

Eine solche Trennung mag vom pathologisch-anatomischen Standpunkt aus und zum mindesten für die Mehrzahl der regulär verlaufenden Fälle gerechtfertigt erscheinen. Ob aber pathologisch-anatomische und histologische Unterschiede und solche der Inkubation genügen, um zur Zeit schon z. B. die enzootischen, nichteiterigen Encephalitiden des Pferdes in zwei verschiedene Gruppen zu trennen, oder die Genese ganzer Gruppen verschieden anzunehmen, möchte ich bezweifeln, wissen wir doch von der elektiv epitheliotropen Maul- und Klauen-seuche, daß das Exanthem nach einer Infektion der Cutis von Blut her entsteht, ohne daß die Capillaren sich an dem Prozeß wesentlich beteiligen. Bekannt ist auch, daß je virulenter das Virus ist, desto mehr sich die Organotropie verallgemeinert. Es werden Herzmuskeln, sogar die Stammuskulatur, die Darm-schleimhaut u. a. ergriffen. In diesem Sinne wird es wohl Übergänge zwischen den Gruppen und Ausnahmen innerhalb jeder Gruppe und Art geben.

In beiden Gruppen der nichteiterigen Gehirnentzündungen bestehen die Infiltratzellen aus Lymphocyten, Plasmazellen und großen, mononucleären Zellen. Auch typische Leukocyten kommen vor, und zwar sind solche manchmal bei Tollwut, häufiger bei der Staupe, bei der Encephalitis epidemica, bei der HEINE-MEDINSCHEN Krankheit, aber auch bei Schweinepest, bei dieser auch vereinzelt eosinophile, gefunden worden; bei der Bornaschen Krankheit werden Leukocyten bisher vermißt.

An dem entzündlichen Reaktionsprozeß beteiligt sich auch die Neuroglia mit lebhafter Proliferation, die bald herdförmig (Neuronophagie) auftritt, bald mehr diffuse Wucherungen schafft. Solche herdförmigen Gliawucherungen

kennen wir als BABESSche Knötchen bei Lyssa; sie kommen auch bei den anderen Gliedern der Gruppe vor und umfassen die Mikroglia und die Makroglia. Ähnlich, aber nicht so umfangreich, ist es bei der zweiten Gruppe.

Die Schädigung der Ganglienzellen wird bei der ersten Gruppe in verschiedenem Grade beobachtet und parallel damit echte Neuronophagie. Auch bei der zweiten Gruppe treten Schäden der Ganglienzellen auf. Während peripherische Neuritiden bei dieser fehlen können, sind sie (bei Meerschweinchenlähme sind die Verhältnisse noch nicht erforscht) bei der ersten Gruppe festgestellt.

Im typischen Bild der ersten Gruppe fehlen Blutungen und Erweichungsherde, ferner herdförmige Wucherungen mit nekrotischem Zentrum, wie sie z. B. bei metastatischen Encephalitiden, ferner beim Fleckfieber des Menschen oder in besonderer Form bei Malaria vorkommen. Ebenso fehlen Granulome, wie sie bei der Granulomenencephalitis der Kaninchen pathognostisch sind. Bei der zweiten Gruppe kommen Blutungen zwar nicht regelmässig vor, trotzdem scheinen sie mehr zum Bild dieser Gruppe zu gehören.

Bei der Encephalitis enzootica (MOUSSU und MARCHAND) treten die degenerativen Veränderungen an den Ganglienzellen in den Vordergrund, die entzündlichen Erscheinungen treten dagegen zurück; ähnliche Fälle finden sich auch bei der Staupe.

Erweichungsherde sind typisch bei der von FRÖHNER-DOBBERSTEIN beschriebenen Krankheit; Nekroseherde finden sich bei der Geflügelpest und selten bei der Schweinepest.

Besonderes Augenmerk haben SEIFRIED und SPATZ in mühevoller Untersuchungsarbeit und unter Zuziehung reichlicher Literatur der Ausbreitung der entzündlichen Reaktionen in verschiedenen Gehirnpartien gewidmet. Bei den Krankheiten der ersten Gruppe werden besonders die Zonen entlang der Ventrikelräume und die basalen Abschnitte bevorzugt, während zentral gelegene, von der inneren und äußeren Oberfläche am weitesten entfernte Gebiete verschont bleiben. Nehmen wir die Bornasche Krankheit als Typus der ersten Gruppe, so finden sich die schwersten Veränderungen im Mittelhirn und zwar bevorzugt lokalisiert im Höhlengrau des Aquäduktes mit den Augenmuskelkernen und die Substantia nigra, geringer im Vierhügelgebiet, auffallend verschont der Nucleus ruber. Im Zwischenhirn erreichen die entzündlichen Veränderungen das Höchstmaß im Gebiet der Nervenkerne am Boden des dritten Ventrikels (Infundibulum, Tuber cinereum), in der Nähe der Basalzisterne und des Hypothalamus. Geringer werden die Veränderungen schon im Thalamus, abnehmend gegen den im Zentrum gelegenen lateralen Thalamuskern. Ausgesprochene entzündliche Veränderungen finden sich, wie zuerst JOEST nachgewiesen hat, in den ventrikelnahen und basalen Teilen (Nucleus caudatus, Ammonshorn, Riechrinde). Eine Bevorzugung der Riechabschnitte (JOEST) läßt sich aber nicht erweisen. Die basalen Teile (Insula, Operculum), das zentral gelegene Putamen ist verschont. Der Stirnpol ist gegenüber dem Occipitalpol stärker ergriffen. Im Rautenhirn ist das Höhlengrau und die benachbarten Hirnnerven am Boden des 4. Ventrikels bevorzugt befallen. Ein Unterschied zwischen sensiblen und motorischen Kernen ist im Gegensatz zur Poliomyelitis (KINO) nicht festgestellt worden. Auch die lateral und dorsal vom 4. Ventrikel gelegenen grauen Massen im DEITERSchen Kern in den Kleinhirnkernen (nucleus

dentatus, Nervi fastigii) sind häufig in die Entzündung einbezogen, ebenso recht häufig die Substantia reticularis, die im Haubenbereich gelegenen Hirnnervenkerne, geringer ventrale Teile der Fußganglien in der Brücke, die untere Oliva in der Medulla oblongata; die Haube ist stärker betroffen als der Fuß. Im Rückenmark spielen diese Unterschiede keine Rolle mehr. Die Encephalitis epidemica, die HEINE-MEDINSche Krankheit und die Lyssa des Menschen zeigen die Ähnlichkeit der Ausbreitung besonders im Bereich des Mittel- und Zwischenhirns, auch noch im Rautenhirn, weniger sind bei diesen Encephalitiden die Entzündungen im Endhirn ausgeprägt.

Ganz abgesehen davon, daß die Krankheiten der zweiten Gruppe polyorganotrop sind, oft (Schweinepest, Staupe, Geflügelpest) so, daß die Gehirnveränderungen gegenüber denen anderer Organe (Darm, Lunge, Leber usw.) zurücktreten, ist es besonders bei diesen Septicämien die Ausbreitung der Veränderungen im Zentralnervensystem, die eine Abgrenzung gegen die erste Gruppe veranlassen.

MOUSSU und MARCHAND betonen, daß eine Bevorzugung bestimmter Gehirnpartien nicht vorliegt. Bei der FRÖHNER-DOBBERSTEINSchen Krankheit ist das Rückenmark, Lendenmark, verlängertes Mark, Brückengebiet und Kleinhirn der Hauptsitz der Veränderungen. Bei der Staupeencephalitis scheinen Pons, Medulla oblongata, Hirnschenkelfuß, ventrikelnahen Gebiete, Cerebellum, laterale Teile der Hemisphären und hinteres Ende des Temporosphäenoidallappens hauptsächlich betroffen zu sein. Eine Bevorzugung bestimmter Zentren (besonders Substantia nigra) wird vermißt (KUTTNER).

Die Hogcholeraeränderungen sitzen besonders in der Nachbarschaft der Kammer sowie am Hintergrunde und betreffen besonders die Brücke, Medulla und Kleinhirn.

Entsprechend diesen Veränderungen schließt SEIFRIED, daß die Erreger der zweiten Gruppe hochwahrscheinlich auf dem Wege des Blutkreislaufes unter Umständen mit Beteiligung des Liquors geschieht, während bei der ersten Gruppe der sicherste Weg der Infektion der Nervenweg ist, die Vira sind ausgesprochen neurotrop. Man könnte — umgekehrt zur zweiten Krankheitsgruppe — annehmen, daß in den Liquor Virus aus der nervösen Substanz eindringt und vom Liquor aus das Blut infiziert wird.

Einschlüsse.

Mit Ausnahme der enzootischen Rinderencephalitis und der Meerschweinchenlähme der ersten und der enzootischen Encephalomyelitis des Pferdes (MOUSSU und MARCHAND), der Hogcholeraencephalitis, der FRÖHNER-DOBBERSTEINSchen Encephalitis und der Geflügellähme der zweiten Gruppe finden sich in zahlreichen Fällen der einzelnen Krankheiten mehr oder weniger spezifische, wenn vorhanden, diagnostisch verwertbare Einschlusskörperchen, deren Lage allerdings sehr verschieden ist. Bei Tollwut sitzen die NEGRISchen Körperchen, deren Spezifität und diagnostische Bedeutung ein für allemal feststeht, in der Regel im Zelleib oder den Fortsätzen der Ganglienzellen vornehmlich des Ammonshornes, selten und nur in kleinsten Formen im Kern. ERNST und HAHN haben sie mehrfach bei stiller Wut der Hunde (Straßenwut) vornehmlich im Kern der Ganglienzellen gefunden. Drei Fälle betrafen merkwürdigerweise drei Hunde

aus demselben Ort. Umgekehrt finden sich die JOEST-DEGENSchen Einschlüsse bei Borna der Pferde (und Schafe, Rehe [und Rinder ?]) in der Regel in den Kernen der grossen polymorphen Ganglienzellen, selten wie ZWICK und SEIFRIED sowie DOBBERSTEIN veröffentlichten und ERNST und HAHN bestätigen können, im Cytoplasma. In drei von fünf Gehirnen (die Rinder waren nach drei-, fünf- und achttägiger Krankheit an bösartigem Katarrhalfieber gefallen oder sind deswegen notgeschlachtet worden) fanden sich, wie ERNST und HAHN feststellten, deutliche, wenn auch kleine JOEST-DEGENSche Körperchen. Sie scheinen beim bösartigen Katarrhalfieber der Rinder nicht mit gleicher Häufigkeit wie bei Borna der Pferde und Schafe usw. aufzutreten; bei Untersuchungen von DOBBERSTEIN und GLAMSER fanden sich keine Einschlüsse.

Bei der Encephalitis epidemica sind gelegentlich Einschlußkörperchen von DA FANO, LEVADITI, LUCKSCH, HERZOG u. a. beschrieben worden. Sie können aber, wie SEIFRIED und SPATZ hervorheben, mit den gut charakterisierten Einschlüssen bei Lyssa oder Borna „nicht auf eine Stufe gestellt werden“.

BONHOFF, R. WALTER, KRAUS und GERLACH haben bei der HEINE-MEDINSchen Krankheit Einschlußkörperchen gefunden. Während die Staupeeinschlüsse in den Ganglienzellen von den meisten Autoren als spezifische Einschlüsse, vielleicht als Degenerationsprodukte des Kernes betrachtet werden, scheint den SCHIFFMANN-KLEINESchen Körperchen bei Geflügelpest nach GERLACH und MICHALKA eine spezifische Bedeutung nicht zuzukommen.

Die Vira und die experimentelle Erforschung.

Die Krankheiten, die unter der ersten Gruppe genannt sind, werden, soweit dies bekannt geworden ist, durch sog. ultraviolette und filtrierbare Krankheitserreger hervorgerufen. Soweit dies (enzootische Encephalitis des Rindes und Encephalitis epidemica des Menschen) noch nicht festgestellt ist, ist es nach den Veränderungen, deren Sitz und Ausdehnung hochwahrscheinlich. Gleiches gilt für die Erreger der zweiten Krankheitsgruppe, bei der die Vira der FRÖHNER-DOBBERSTEINSchen Encephalomyelitis sowie der infektiösen Hühnerparalyse noch nicht auf Filtrierbarkeit geprüft sind.

Die Vira der ersten Gruppe sind glycerinfest und weisen, soweit es experimentell nachprüfbar war, gegen Glycerin eine Monate bis Jahre überdauernde Resistenz auf. Auch gegen Eintrocknen, gegen Phenol, gegen niedere Temperaturen verhalten sich die Vira unter sich ähnlich, ebenso die der zweiten Gruppe, wenn auch qualitativ Unterschiede festzustellen sind.

Die konservierende Eigenschaft des Glycerins ist für Lyssa zuerst durch ROUX (1887) bekannt geworden. Für Lyssa wird die Zeit, in der die Konservierung gelingt, verschieden angegeben (zehn Monate). In kleinen Stückchen tritt die Vernichtung nach REMLINGER rascher ein (24—26 Tage) als in großen; ganze Gehirne blieben bis zu 240 Tagen infektionstüchtig. Das Virus der Poliomyelitis bleibt nach RHOADS in Glycerin über 8 Jahre infektionstüchtig.

Über das Virus der Bornaerkrankung der Pferde, Schafe und Rinder (ERNST und HAHN, NICOLAU und GALLOWAY) ist seit den grundlegenden und verschiedenen Arbeiten von ZWICK und SEIFRIED und WITTE, die 1925 das erste Mal einwandfrei die Übertragbarkeit dieser Polioencephalitis vom Pferde auf Kaninchen, Meerschweinchen und Ratten erwiesen, sehr viel bekannt geworden.

Bei Verdünnung frischen Gehirnmaterials 1:20—1:100 000 kann in einem hohen Prozentsatz mit dem Haften der cerebralen und intracerebralen Infektion gerechnet werden. ERNST und HAHN, BECK und FROHBÖSE haben die Übertragungsversuche in vollem Umfange bestätigt; Rückübertragungen aufs Pferd sind ZWICK, SEIFRIED und WITTE gelungen. Auch auf Affen und Hühner konnten sie das Virus übertragen. Letzteres gelang NIKOLAU und GALLOWAY zwar ebenfalls bei Affen (*Macacus rhesus*); die acht Tiere starben nach 68—73 Tagen, die Hühner aber (12 junge Tiere) widerstanden der subduralen Infektion. Hunde und Katzen erkrankten nicht (ZWICK und Mitarbeiter, NIKOLAU und GALLOWAY). Bei den infizierten Hunden hielt sich das Virus im Gehirn (158 Tage). Das klinische Bild der Impferkrankung an Affen erinnert weitgehend an das der experimentellen Affenpoliomyelitis. Eine Übertragung von Kaninchen auf Jungrinder ist ZWICK, SEIFRIED und WITTE nicht geglückt. Versuche von ERNST und HAHN 1926/27 machten es aber höchstwahrscheinlich, daß Rinder ebenso, wie es für Schafe bekannt war und wie sie für das Reh (von freier Wildbahn) erwiesen, an Borna erkranken können. NICOLAU und GALLOWAY, sowie diese und DIMANCESCO-NICOLAU haben 1927 und 1928 auf Bornaerkrankungen bei Rindern hingewiesen und in der Neuzeit durch Immunitätsversuche im Wechsel der Stämme deren Identität nachgewiesen, gleichgültig, ob sie von Pferd, Rind oder Schaf stammten.

Gleiches war 1927 mit Pferde- und Schafstamm von ZWICK, SEIFRIED und WITTE veröffentlicht worden. Die Infektion mit dem filtrierbaren Virus gelang noch in hohen und höchsten Verdünnungen. Während 1:100 000 die Versuchstiere noch in hohem Prozentsatz erkranken läßt, gelang dies mit 1:500 000 und 1:1 000 000 nicht mehr. In 50% Glycerin konserviert sich das Virus über $\frac{1}{2}$ Jahr, nicht bis zu 1 Jahr. Während ZWICK und SEIFRIED bei der Trocknung von Gehirnemulsionen im „*Faust-Heim*“ bei 37° die Virulenz in 24 Stunden verschwinden sahen, bei 4%iger Gehirnemulsion in 1% Karbolsäure erst nach vierwöchiger Einwirkung das Ende der Virulenz erreicht war, und ferner eine Trocknung bei 30—37° und 6—24 Stunden, bei Zimmerwärme nicht 4—10 Tage ausgehalten wurde, erhielt sich die Virulenz in Versuchen von NICOLAU und GALLOWAY in bei Zimmerwärme getrocknetem und zu Pulver verarbeitetem Gehirnmateriale mindestens 100 Tage, in bestimmten Fällen bis über 300 Tage (die Autoren schließen auf Infektionsmöglichkeit durch Staubinhalation). In sterilisierter Kuhmilch hielt sich die Virulenz 100 Tage, in Leitungswasser 30 Tage, in physiologischer Kochsalzlösung 14 Tage. Dabei spielt die Wasserstoffionenkonzentration eine maßgebende Rolle: bei P_H 8,4 Abtötung in 2 bis 5 Stunden, P_H 6,1 nach 24 Stunden, bei P_H 5,4 nach 5 Stunden. Übermangansaures Kali tötete das Virus in 1:10 000 Verdünnung nicht ab.

Die Infektion gelingt, wie oben erwähnt, am besten cerebral und intracerebral, aber auch intralumbal, intraneural, nasal, subkutan, intraperitoneal, corneal, intraocular, intravenös und per os (ZWICK, SEIFRIED und WITTE, BECK, ERNST und HAHN, NICOLAU und GALLOWAY).

Die Inkubation beträgt auch bei intracerebraler Übertragung oft sehr lange Zeit, besonders bei Meerschweinchen: 395 Tage (ERNST und HAHN), 373 Tage (NICOLAU und GALLOWAY), bei Kaninchen beträgt die Inkubationsfrist durchschnittlich 3—4 Wochen. Immerhin sind auch hier kürzere (bis zu 12 Tagen) Fristen festzustellen gewesen (ZWICK und SEIFRIED, ERNST und HAHN).

Bei der Encephalitis enzootica equi (MOUSSU und MARCHAND), die die Autoren ebenso wie NICOLAU und GALLOWAY als akute, septikämische Form der Bornaschen Krankheit auffassen, und die ebenfalls auf Kaninchen übertragbar ist, findet sich ebenso wie bei Borna ein filtrierbares Virus. Die Krankheit verlief aber in Form einer Septikämie mit Milzschwellung und multiplen Blutungen der großen Parenchyme. Neben der nicht eiterigen, lymphocytären Zellinfiltration, die weniger hervortrat, fanden sich um die Gefäße zahlreiche Blutungen und Erweichungsherdchen namentlich an der Medulla oblongata, ferner schwere Degenerationen an den Ganglienzellen und ausgesprochene Neuronophagien bzw. Pseudoneuronophagien. JOEST-DEGENSche Kerneinschlüsse werden vollständig vermißt. Die Inkubationszeit beträgt bei Kaninchen bei der ersten Krankheit wenige Tage bis zu einigen Wochen, mit Kaninchenpassagevirus $3\frac{1}{2}$ — $6\frac{1}{2}$ Tage. Der Krankheitsverlauf beim Kaninchen ist ein stürmischer; Exzitations- und motorische Reizerscheinungen stehen beim Impfkäinchen im Vordergrund. Auch bei der Encéphalite enzootique sind Rückübertragungen aufs Pferd durch Impfung in die vordere Augenkammer erbracht worden; die Krankheit brach 3 Tage nach der Infektion aus und verlief durchaus ebenso wie die natürliche Infektion. Außer den Kaninchen sind andere Kleintiere unempfindlich.

Ähnlich ist es bei der FRÖHNER-DOBBERSTEINSchen Encephalitis der Pferde. ZWICK und SEIFRIED sind auf Grund der Unterschiede, die sich gegenüber den Ergebnissen bei Bornaerkrankung darbieten, mit DOBBERSTEIN und ARNDT der Meinung, daß die Encéphalite enzootique der Pferde (MOUSSU und MARCHAND) mit Borna nicht identisch ist. Kreuzweise Immunisierungsversuche waren bisher, wie ZWICK hervorhebt, nicht angestellt worden.

Bevor nicht die immunisatorischen Wechselbeziehungen zwischen der Bornaschen und der französischen Encephalitis geklärt sind, ist eine Auseinanderhaltung beider voll gerechtfertigt. Borna kann manchmal ein sehr wechselvolles Bild bieten, bei Borna können mitunter ebenfalls die lymphocytären Infiltrationen zurücktreten und Capillarblutungen sich vermehrt zeigen. Beim Kaninchen können die Einschlußkörper mitunter fehlen, dafür aber die Degenerationen der Ganglienzellen in den Vordergrund treten. Weitere Passagen ergeben bei Borna doch wieder die von JOEST u. a. beschriebenen typischen Veränderungen.

Ausbreitung der Vira, Borna und bösartiges Katarrhalfieber.

Die Ausbreitung des Virus entlang der Nervenbahnen ist experimentell erwiesen für Lyssa von SCHAFFER, für die HEINE-MEDINSche Krankheit von FLEXNER, LEINER und WIESNER, LEWADITI und LANDSTEINER, für Borna von ZWICK und Mitarbeitern sowie von NICOLAU und GALLOWAY. Hier ist allerdings einzuschalten, daß die Infektion auch auf dem Blutwege gelingen kann, und daß mindestens zeitenweise das Blut Virus enthält (Poliomyelitis — CLARK, FRASER und AMOSS, Borna — ERNST und HAHN). Ähnlich ist es bekanntlich bei Lyssa. Der Nachweis im Blut gelingt nicht immer; ebenso ist es mit dem Versuch durch intravenöse Injektion Versuchstiere mit Lyssa anzustecken (Lyssa: PASTEUR, KRASMITSKI, REMLINGER und MUSTAFA EFFENDI). Bei dem bösartigen Katarrhalfieber des Rindes sind die Verhältnisse besonders bemerkenswert. Während

ERNST und HAHN geneigt sind, auf Grund eines einwandfreien cerebralen (UTENKOFF) Impfversuches, dessen Ergebnis das Kaninchen unter Erscheinungen und mit dem typischen Bild der Bornaencephalitis erkranken ließ, eine nahe Verwandtschaft, wenn nicht sogar Identität zwischen den Erregern der Borna-schen Krankheit der Pferde usw. und des bösartigen Katarrhalfiebers der Rinder anzunehmen, ist R. GÖTZE und LIESS der Nachweis des Erregers letzterer Krankheit im Blut durch Bluttransfusion von kranken auf gesunde Rinder gelungen. METTAM unterscheidet die Snotsiekte in cattle, als durch Blut übertragbar, von dem malignant catarrhal fever, das sich mit Blut nicht übertragen lasse. Mit Material von bösartigem Katarrhalfieber aus Hannover, das er von GÖTZE erhalten hat, ist es ZWICK neuzeitig (mündliche Mitteilung) ebenfalls geglückt, Erkrankungen an Kaninchen hervorzurufen, deren Bild in klinischer und histologischer Hinsicht, auch in bezug auf die Einschlüsse in den Kernen der Ganglienzellen ganz dem Bilde von Bornakaninchen entsprach.

Nun ist klinisch und pathologisch-anatomisch das bösartige Katarrhalfieber so viel anders als das Bild der Bornaschen Erkrankung der Pferde, Schafe und Rehe. Das klinische Bild des bösartigen Katarrhalfiebers ist außerordentlich vielgestaltig. Es beginnt mit Fieber und ungleichmäßiger Verteilung der Hauttemperatur. Die Tiere zeigen gesträubtes Haar und Schüttelfrost. Der Nasenspiegel ist warm, trocken, rissig und wund, die Haut trocken, heiß, empfindlich, besonders am Rücken. Die Tiere sind matt und teilnahmslos, senken den Kopf oder liegen viel, der Puls ist beschleunigt und hart, gegen das Ende weich, fadenförmig, der Herzschlag unfühlbar und pochend. Zu solch schweren Symptomen treten schwere lokale Erscheinungen des Respirationsapparates, der Nebenhöhlen des Kopfes, entzündliche Erscheinungen der Hirnmaterie (seröse Infiltration), Erscheinungen an den Augen, Erscheinungen der Schleimhäute des Digestionsapparates sowie mitunter der Haut, Geschwürsbildung, croupöse-diphtheroide Veränderungen im Darmkanal, Blasenbildung auf der Zunge, Knötchenbildung in der Haut, Haarausfall. Man unterscheidet demgemäß eine sog. Kopfform, Gehirnform, Darmform in akutem, subakutem und chronischem Verlauf; es ist das typische Bild einer exanthematischen Erkrankung mit polyorganotropen Eigenschaften des Erregers. Die Mortalitätsziffer schwankt zwischen 35 und 100%.

Am ehesten lässt sich ein solch verschiedener Krankheitsverlauf mit der Staupe der Hunde in ihren verschiedenen Krankheitsbildern vergleichen. Dann wäre das bösartige Katarrhalfieber der Rinder eine Verbindung zwischen der Gruppe 1 (nach SEIFRIED) der Polioencephalitiden und der Gruppe 2. Bei dem Hauptvertreter der Gruppe 1, der Bornaerkrankung der Pferde, findet man makroskopische Veränderungen der inneren Organe und des Gehirnes nach ZWICK und SEIFRIED nicht. ERNST und HAHN konnten eine Verklebung des weißen Mantels des Ammonshornes mit der Umgebung in zahlreichen Fällen feststellen. Manchmal fehlen in den für die Untersuchung in Betracht kommenden Stellen die zelligen Infiltrate um die Gefäße. Man darf daraus nicht auf das Fehlen der Bornaschen Krankheit schließen, das haben bereits DEXLER, BECK und FROHBÖSE sowie ZWICK festgestellt und ERNST und HAHN konnten es erneut bestätigen. Sie können in Einzelfällen an anderen als den üblichen Stellen sein z. B. im Riechhirn oder im Ammonshorn oder finden sich auch hier nicht, sondern

man kann nur strotzende Blutfülle der Gefäße und kleine Blutungen und in manchen solcher Fälle bereits die typischen Kerneinschlüsse feststellen. Bei einem neugeborenen Fohlen fanden ERNST und HAHN im Gegensatz zum Gehirn der nach der Geburt wegen Bornaerkrankung notgeschlachteten Mutter die typischen Gefäßinfiltrate und die Einschlußkörperchen nicht, dafür kleine, zellige Gewebsinfiltrate neben den Gefäßen und kleine Capillarblutungen, besonders in der weißen Substanz, anders als sonst bei Borna. Die diagnostische Impfung mit Fohlenmaterial beim Kaninchen erwies typische Borna.

Demnach kann das Virus unter Umständen (die Mutter war schon vor der Geburt offensichtlich erkrankt) auf dem Weg des Plazentarkreislaufes in den Fetus gelangen, der bereits im Mutterleib erkranken kann. Für die Erforschung der Ätiologie des Fohlensterbens kann dieser Fall von Bedeutung werden.

Zwei Fohlen, die nach Angaben des einsendenden Tierarztes an „infektiöser Hämaturie“ eingegangen waren, zeigten im Gehirn nur diapedetische Blutungen und sehr spärliche Kerneinschlüsse. Die erste Kaninchenpassage hatte ebenfalls diapedetische Gewebsinfiltrate, aber keine Einschlußkörperchen erzeugt, erst in der zweiten Passage erschienen einwandfreie Bornaveränderungen.

Bei einem „Dummkollerpferde“ fanden ERNST und HAHN neben den typischen Kerneinschlüssen lediglich kleinste Blutaustritte; der Tierversuch war positiv. Die Anamnese des Tierarztes spricht noch von „forellenähnlicher Punktierung der Milz“, die er bei Borna schon öfters beobachtet haben will.

Unsere Versuchskaninchen zeigten häufig pralle Füllung der Harnblase mit blutigem Harn und noch häufiger auffallende runde, bis linsengroße submucöse Blutungen, ähnlich wie sie oft bei Tollwutkaninchen und -meerschweinchen gefunden werden. ERNST und HAHN haben diese Tatsache verzeichnet, ohne auf die Genese einzugehen. Die Magenblutungen könnten immerhin lediglich ein Symptom nervöser Erkrankung sein, wie ja Verletzungen bestimmter Stellen des Zentralnervensystems (vordere Vierhügel, Medulla oblongata, oberes Rückenmark) Blutungen in der Magenschleimhaut zur Folge haben (vgl. KRAUS, GERLACH, SCHWEINBURG). Bei Wiederkäuern mit Lyssa finden sich solche hämorrhagische Erosionen im Labmagen; auch die Kehlkopf- und Trachealschleimhaut ist bei Lyssa nicht selten blutig rot imbibiert.

Die Untersuchungen über Borna bedürfen in bezug auf pathologische Anatomie noch einiger Klärung. Von größtem Interesse wäre es festzustellen, ob bei der elektiv neurotrophen Bornaschen Krankheit nicht doch Veränderungen vorkommen, die für sich auf eine größere Ausbreitung des Virus im Tierkörper schließen lassen. Daß es sich vom erkrankenden Gehirn zentrifugal in die peripheren Nerven verbreitet, ist experimentell von ZWICK, SEIFRIED und WITTE bei cerebral geimpften Kaninchen erwiesen. Periphere Neuritiden bei Bornascher Krankheit sind von ZWICK und SEIFRIED, BEMANN, NICOLAU und GALLOWAY beobachtet worden.

ZWICK, SEIFRIED und WITTE haben durch Impfungen in den Nervus brachialis und ischiadicus aber auch die zentripetale Ausbreitung feststellen können, die im Gehirn gleiche Veränderungen wie die intracerebrale Impfung schuf. Bedeutsam war die Tatsache, daß die in den Nervus brachialis geimpften Tiere fast gleichzeitig mit den intracerebral geimpften Tieren erkrankten und drei Tage später als diese starben, während die in den Ischiadicus geimpften Tiere erst am Todestag der intracerebral geimpften Kontrollen erkrankten und nach

durchschnittlich 7 Wochen verendeten. Die Verhältnisse sind bei Borna ähnlich wie bei Lyssa. In neuerer Zeit wurde auch durch NICOLAU und GALLOWAY die elektive Neurotropie des Virus erwiesen. Während Fütterungsinfektion nur ausnahmsweise Borna entstehen läßt und die Impfung in Lymphknoten in der Regel unwirksam bleibt, genügen minimalste Mengen von Virus ins Nervengewebe, um eine tödliche Erkrankung hervorzurufen.

Immunitätsverhältnis bei Borna.

Sehr interessenswert sind die Fragen über die Immunisierungsmöglichkeiten. Anfangs 1926 haben ERNST und HAHN berichtet, daß zwei mit Bornamaterial vorbehandelte Kaninchen auf die intracerebrale, 3 Wochen nach der Vorbehandlung einsetzende Infektion gegenüber den unvorbehandelten Kontrollen mit einer Inkubation von 37 und 40 Tagen eine auffallende Verlängerung der Inkubation (60 bzw. 63 Tage) aufwiesen. Im August des gleichen Jahres konnte veröffentlicht werden, daß zwei weitere Kaninchen, die nicht nur einmal, sondern wiederholt intravenös vorbehandelt worden waren, 35 Tage nach der letzten Vorbehandlung mit zwei Kontrollkaninchen zusammen durch je 0,3 ccm intracerebral infiziert wurden. Während die Kontrollkaninchen in noch üblichen Inkubations- und Krankheitszeiten erkrankten und starben, erkrankten die vorbehandelten Kaninchen zwar, aber sie erholten sich wieder. Die Frage der Immunisierungsmöglichkeit war nach diesen Versuchen prinzipiell zu bejahen. Unabhängig von ERNST und HAHN haben ZWICK, SEIFRIED und WITTE großangelegte Versuche über die Immunisierungsfrage begonnen, die zum Teil ebenfalls 1926 veröffentlicht und später weitergeführt wurden. Die genannten Autoren kommen zu dem Ergebnis, daß die Immunität nur langsam zustande kommt, und daß sie nicht bei allen Tieren eintritt, ja, daß unter Umständen bei Anwendung vollvirulenten Materials mit Impferkrankungsfällen gerechnet werden muß. Immerhin ließ sich durch intracutane, subcutane oder intravenöse Behandlung mit virulentem Gehirnmaterial eine sichere Immunisierung der Kaninchen erzielen, die mindestens 1 Jahr lang anhielt. ERNST und HAHN haben kurz nach ihren Veröffentlichungen 1926 aus Pferdegehirn Emulsionen in 0,5% Karbolwasser hergestellt und bakterienfrei glanzklar filtriert. Solche Emulsionen wurden in verseuchte Bestände zur Schutzimpfung an Pferden 1926/27 auf Wunsch abgegeben. Die noch nicht veröffentlichten, bisher mir bekannt gewordenen Ergebnisse der Schutzimpfung lauten günstig. ZWICK, SEIFRIED und WITTE haben Versuche mit karbolisierter oder mit glycerinierter Emulsion sowie mit thermisch abgeschwächtem und getrocknetem Material angestellt. Es gelang eine Abschwächung des Bornavirus bis zur Unschädlichkeit (bei subcutaner Verimpfung) für Kaninchen nicht, ohne daß das Material dabei auch das Immunisierungsvermögen eingebüßt hätte. Die subcutane Anwendung von Emulsionen aus infektiösem Kaninchengehirn bei Pferden hatte eine sichere Immunität, die mindestens $\frac{1}{2}$ Jahr anhielt, zur Folge. Beim vorbehandelten Pferd konnten die Autoren Serum gewinnen, das in vitro im Gegensatz zu Normalserum bei 20stündiger Aufbewahrung (Zimmertemperatur) virulente Gehirnemulsionen avirulent machte. S. NICOLAU und A. GALLOWAY gelang dies mit Serum nicht. Wenn sie aber von immunisatorisch vorbehandelten Kaninchen Gehirnbrei bereiteten und diesen innig vermischten mit

virulentem Gehirnbrei, dann wurde letzterer avirulent, nicht aber, wenn die Mischung des virulenten Materials mit Gehirn unvorbehandelter Kaninchen geschah. Eine dauerhafte Immunisierung gelang durch Gehirnemulsion (etwa 1:6) in Kochsalzlösung, die noch verdünnt werden muß mit der vierfachen Menge einer Lösung, die 60 Teile Glycerin, 39,5 Teile Wasser und 0,5 Teile Karbolsäure in 100 Teilen enthält. Der Impfstoff wird bei 26° stehen gelassen. 1 ccm subcutan oder intramuskulär schützt ein Kaninchen gegen eine 60 Tage später erfolgende intracerebrale Virusimpfung. Das Serum gab mit antigenhaltigen Gewebsausgüßen aus Gehirn, Nebennieren, Hoden, Eierstöcken und Leber positive Komplementadsorption.

Bei der Beurteilung der Immunitätsfrage muß bei Borna sehr vorsichtig verfahren werden. Es sind bei Borna (wie bei böartigem Katarrhalfieber auch) nach scheinbaren Genesungen Rückfälle, die tödlich endeten, nachgewiesen. Das Bornavirus kann lange im Gehirn im biologischen Kompromiß mit dem Widerstand des Organismus latent bleiben, bis eine schädigende Reizung den Ausbruch der Krankheit zur Folge hat. 1917 hatten FLEXNER und AMOSS gezeigt, daß die Infektion mit dem Virus der Poliomyelitis wesentlich leichter zum Krankheitsausbruch führt, wenn gleichzeitig mit der nasalen, intravenösen oder subcutanen Infektion eine spezifische Reizung des Zentralnervensystems, insbesondere der Meningen und des Gebietes des Plexus chorioideus durch Injektion einer an und für sich harmlosen Flüssigkeit vorgenommen wird. Versuchten dies ZWICK, SEIFRIED und WITTE durch intracerebrale und intraspinal Einspritzung von Normalkaninchen Serum, physiologischer Kochsalzlösung bei cutan mit Bornavirus infizierten Kaninchen, so erkrankten diese in hohem Prozentsatz, während die cutane Infektion trotz intensiver Skarifikation der Haut und energischen Einreibens nicht glückte. Hatten FLEXNER und AMOSS (s. oben) die Reizung mit Immuns Serum ausgeführt, dann trat keine Erkrankung ein.

Nachtrag.

Einer besonderen Besprechung bedürfen einige von L. FEKETE beim Schwein beobachtete Encephalitisfälle, die unter lyssaähnlichen Symptomen verliefen, pathologisch-anatomisch das Bild der akuten Schweinepest darboten, aber auf Meerschweinchen und Mäuse übertragbar waren. Das Meerschweinchen ging 18 Tage, die Maus 12 Tage nach der Impfung zugrunde. Weitere Übertragungen gelangen vom Meerschweinchen beim Kaninchen und Meerschweinchen nicht, wohl aber ging die Maus 16 Tage nach der intramuskulären Infektion ein. Ein vom Schwein aus geimpftes Kaninchen starb am 2. Tag an Septikämie durch Bipolare. NÉGRISCHE Körperchen wurden weder bei den Schweinen noch bei den Impftieren gefunden. Es gelang ferner nicht im Blut oder den Organen der Impftiere anaerobe Bakterien zu züchten oder mikroskopisch nachzuweisen. Trotz der Übertragbarkeit auf Meerschweinchen und Maus glaubte FEKETE entsprechend dem pathologisch-anatomischen Befund an der Diagnose „akute Schweinepest“ festhalten zu dürfen. Leider sind histologische Untersuchungen (außer auf NÉGRISCHE Körperchen) weder bei den Schweinen noch bei den Kleintieren angestellt worden, auch fehlen subdurale, cerebrale und intracerebrale Übertragungsversuche, sodaß eine Einordnung der Fälle unmöglich erscheint.

Auch die Annahme, es habe sich um Schweinepest gehandelt, erscheint noch nicht erwiesen.

Bei den experimentellen Arbeiten mit Encephalitisvirus verschiedener Art oder Herkunft kann, soweit es sich um Kaninchen als Versuchstiere handelt, das Auftreten eigenartiger Encephaliden störend wirken. Beim Kaninchen beobachtet man teils spontan, teils im Anschluß an die Verimpfung infektiösen und sogar nichtinfektiösen Materials eine Krankheit, die sich in allgemeiner Trägheit, Freßunlust, Schlafsucht, Tremor des Kopfes, Zittern, Krämpfen, Paresen und Paralysen, besonders der Hinterextremitäten äußert. In der Mehrzahl der Fälle verläuft sie gutartig, es sind aber auch (WRIGHT, NISHIBE u. a.) Fälle beschrieben, die akut verliefen und sich durch hohe Sterblichkeitsziffern auszeichneten. Zahlreich sind die Fälle, die latent verlaufen und klinisch keine Symptome bieten, die histologische Untersuchung des Gehirns zeigt aber doch das Vorhandensein von Veränderungen der Spontanencephalitis. Durch intracerebrale Verimpfung von Gehirnmateriale kann die Krankheit von Kaninchen zu Kaninchen übertragen werden.

Es ist demnach bei Übertragungsversuchen von encephalitischem Material anderer Art (böses Katarrhalfieber, Staupe) besondere Vorsicht am Platze. Trotzdem wird die Bedeutung des Kaninchens als Versuchstier nicht so sehr beeinträchtigt, daß es nicht mehr für die Encephalitisforschung in Betracht kommen dürfte. Die histologischen Veränderungen der spontanen Kaninchenencephalitis sind nämlich anders, wie die Veränderungen, die man bei Borna, bösem Katarrhalfieber, Tollwut usw. erwarten kann. Neben der zelligen adventitiellen und zum Teil auch perivaskulären Infiltration, die besonders die Präcapillaren, aber auch andere Gefäße betrifft und besonders in der subcorticalen Region, aber auch in den Stammganglien, besonders im Ammonshorn auftritt, auch die Meningen in Mitleidenschaft zieht, lassen sich besonders in der Großhirnrinde und im Ammonshorn Granulome erkennen. Sie bestehen aus großen epitheloiden Zellen im Innern, darum gliogene Elemente, Fibroblasten und Lymphocyten. Es kann zur zentralen Nekrose kommen. Diese Granulome sitzen den kleinen Gefäßen an, aus deren Wandbestandteilen sie entstehen. Das histologische Bild der Granulomencephalitis ist demnach sehr typisch. In Zweifelsfällen kann bei Tierencephalitisversuchen auch stets die Rückübertragung auf die für die betreffende Spontanerkrankung empfänglichen Tiere stattfinden (O. SIEFRIED).

Zu erwähnen ist noch, daß auch bei der infektiösen Anämie der Pferde, bei der CARRÉ und VALLÉE ein ultravisibles, filtrierbares Virus nachgewiesen haben, mitunter Erscheinungen des Dummkollers oder in seltenen Fällen einer akuten Gehirnentzündung auftreten. Es ist unbekannt, ob in solchen Fällen histologische Gehirnveränderungen vielleicht ähnlich wie bei Schweinepest auftreten.

Literatur.

- BECK, A. (1): Beitrag zur enzootischen Encephalitis des Schafes. Z. Inf.krkh. Haustiere 28, 99 (1925).
 — (2): Die enzootische Encephalitis des Schafes. Münch. tierärztl. Wschr. 1926, Nr 48, 713.
 — u. H. FRÖHBÖSE: Die enzootische Encephalitis des Schafes. Arch. Tierheilk. 54, 84 (1926).

- COHRS, P.: Das Nervensystem. NIEBERLE-COHR'S. Spezielle pathologische Anatomie der Haustiere. Jena: Gustav Fischer 1931.
- DRESCHER: Die Bornasche Krankheit des Pferdes als Gewährsmangel (Vertragsmangel). Münch. tierärztl. Wschr. 80, 445 f. (1929).
- DOBBERSTEIN, J.: Die Veränderungen des Gehirns beim bösartigen Katarrhalfieber des Rindes. Dtsch. tierärztl. Wschr. 1925, 867.
- u. HEMMERT-HALSWICK: Beitrag zur pathologischen Histologie des bösartigen Katarrhalfiebers. Z. Inf.krkh. Haustiere 34, 160—181 (1928).
- ERNST, W. (1): Die Bornasche Krankheit der Pferde ist auf Kleintiere (Kaninchen) künstlich übertragbar. Münch. tierärztl. Wschr. 76, 477 (1925).
- (2): Zur Frage der Encephalitis enzootica infektiosa bei Pferd und Rind. (Bornasche Krankheit und bösartiges Katarrhalfieber.) Arch. Tierheilk. 63 I, 38 (1931).
- u. HAHN (1): Übertragbarkeit der seuchenhaften Gehirn-Rückenmarksentzündung (Bornasche Krankheit) auf kleine Versuchstiere. Münch. tierärztl. Wschr. 76, 46 (1926).
- — (2): Bestehen Aussichten, gegen die seuchenhafte Gehirn-Rückenmarksentzündung der Pferde (Bornasche Krankheit) zu immunisieren? Münch. tierärztl. Wschr. 77, Nr 34, 477 (1926).
- — (3): Weitere Beiträge zur Bornaschen Krankheit der Pferde und zur Frage der Ätiologie des bösartigen Katarrhalfiebers der Rinder. Münch. tierärztl. Wschr. 78, 85 (1927).
- FÉKETE, L.: Über bemerkenswerte, unter lyssaähnlichen Symptomen verlaufende Fälle von akuter Schweinepest. Z. Inf.krkh. Haustiere 32, H. 1, 63 (1927).
- GERLACH: Geflügelpest. Handbuch der pathogenen Mikroorganismen von KOLLE, KRAUS, UHLENHUTH, Bd. 9, Lief. 10, S. 165. Jena: Gustav Fischer und Berlin u. Wien: Urban & Schwarzenberg 1907.
- GEIGER, W.: Bösartiges Katarrhalfieber des Rindes. Handbuch der pathogenen Mikroorganismen von KOLLE, KRAUS, UHLENHUTH, Bd. 6, Lief. 27, S. 799. Jena: Gustav Fischer und Wien: Urban & Schwarzenberg 1928.
- GLAMSER: Ein Beitrag zur Histopathologie des Zentralnervensystems beim bösartigen Katarrhalfieber des Rindes. Dtsch. tierärztl. Wschr. 1926, 312.
- GÖTZE u. LIESS (1): Erfolgreiche Übertragungsversuche des bösartigen Katarrhalfiebers von Rind zu Rind. Identität mit der südafrikanischen Snotsiekte. Dtsch. tierärztl. Wschr. 37, 433. Berlin: Richard Schötz 1929.
- — (2): Untersuchungen über das bösartige Katarrhalfieber des Rindes. Schafe als Überträger. Dtsch. tierärztl. Wschr. 38, 194 (1930).
- — (3): Untersuchungen über das bösartige Katarrhalfieber des Rindes. Dtsch. tierärztl. Wschr. 38, 487 (1930).
- HUTYRA u. MAREK: Spezielle Pathologie und Therapie der Haustiere. 6. Aufl., Bd. 1. Jena: Gustav Fischer 1926.
- ISEPPONI: Das bösartige Katarrhalfieber des Rindes. Schweiz. Arch. Tierheilk. 44, 1 (1904).
- JOEST: Weitere Untersuchungen über Bornasche Krankheit mit besonderer Berücksichtigung des Infektionsweges und der Kerneinschlüsse. Z. Inf.krkh. Haustiere 10, 293 (1911).
- u. DEGEN: Untersuchungen über die pathologische Histologie, Pathogenese und post-mortale Diagnose der seuchenhaften Gehirn-Rückenmarksentzündung (Bornaschen Krankheit) des Pferdes. Z. Inf.krkh. 1911, 1.
- KRAUS, GERLACH, SCHWEINBURG: Lyssa bei Mensch und Tier. Berlin u. Wien: Urban & Schwarzenberg 1926.
- KÜHN: Betrachtungen über die sog. Bornasche Krankheit. Berl. tierärztl. Wschr. 1908, 173.
- METTAM, R. W. W.: Snotsiekte in cattle. 9 und 10 reports of the direktor of Vet. Educ. and Research, 1923, p. 393.
- MIESSNER: Seuchenhafte Gehirn-Rückenmarksentzündung des Schafes. Meningo-Encephalomyelitis epidemica ovis. Dtsch. tierärztl. Wschr. 1926, 637.
- MOUSSU, R.: Encéphalite enzootique du cheval et maladie de Borna. Rec. Méd. vét. 102, 722 (1926).
- et MARCHAND: Encéph. enzoot. d. cheval (Bornasche Krankh.). Rec. Méd. vét. 1924.

- NICOLAU u. GALLOWAY (1): C. r. Soc. Biol. Paris **99**, 1455 (1928).
 — — (2): Ann. Inst. Pasteur. **43**, 1 (1929).
 — — (3): L'encéphalomyélite enzootique expérimentale (maladie de Borna). Ann. Inst. Pasteur **1930**, Juni-H., Nr 6, 637; Okt.-H., Nr 4, 457
- OBERNDORFER: Vortrag ärztl. Ver. München, 12. Mai 1920. Zit. nach SPIEGL.
- OTTE, W. (Mitau): Weitere Beiträge zur Ätiologie des bösartigen Katarrhalfiebers. Berl. tierärztl. Wschr. **44**, 877 (1928).
- OPPERMANN-ZIEGLER: Infektiöse Anämie der Pferde. Handbuch der pathologischen Mikroorganismen von KOLLE, KRAUS, UHLENHUTH, Bd. 9, Lief. 10, S. 77. 1927.
- PRIEMER, B.: Gibt es beim Schafe eine der seuchenhaften Gehirn-Rückenmarksentzündung (Bornasche Krankheit) des Pferdes analoge Erkrankung? Inaug.-Diss. Leipzig 1925; Tierärztl. Rdsch. **1925**, 392.
- PRÖGER: Berichte über das Veterinärwesen im Kgr. Sachsen, 1886. S. 105.
- ROLOFF: Mitteilungen aus der tierärztlichen Praxis im preußischen Staate, 1868/69.
- SEIFRIED, O. (1): Zum Problem der spontanen und experimentellen Encephalitis beim Kaninchen. Z. Inf.krkh. Haustiere **36**, H. 1/2, 18 (1929).
 — (2): Pathologie neurotroper Viruskrankheiten der Haustiere. Ergebnisse der allgemeinen Pathologie und pathologischen Anatomie des Menschen und der Tiere. Bd 24, S. 552. München: F. Bergmann 1931.
 — O. u. H. SPATZ: Die Ausbreitung der encephalitischen Reaktion bei der Bornaschen Krankheit der Pferde und deren Beziehungen zu der Encephalitis epidemica, der HEINE-MEDINSCHEN Krankheit und der Lyssa des Menschen. Z. Neur. **124**, 317 (1930).
- SPIEGL, A.: Beiträge zur Pathologie der Gehirnkrankheiten des Schafes. Z. Inf.krkh. Haustiere **23**, 147. Berlin: Richard Schötz.
- TRAMBUSTI: Contributo allo studio dell'eziologia delle meningite cerebro-spinale negli animali. Moderno Zootatro **1895**, 312.
- WILLENBERG: Das bösartige Katarrhalfieber des Rindes und seine Behandlung in neuerer Zeit. Arch. Tierheilk. **51**, 562 (1924).
- ZIMMERMANN: Beobachtungen bei bösartigem Katarrhalfieber im niederösterreichischen Waldviertel. Dtsch. österr. tierärztl. Wschr. **1927**, 147.
- ZWICK: Über die seuchenhafte Gehirn-Rückenmarksentzündung (Bornasche Krankheit) der Pferde. Seuchenbekämpf. **1926**, 57.
 — u. SEIFRIED (1): Übertragbarkeit der seuchenhaften Gehirn- und Rückenmarksentzündung des Pferdes (Bornasche Krankheit) auf kleine Versuchstiere (Kaninchen). Berl. tierärztl. Wschr. **1925**, 129.
 — — (2): Infekt. Gehirn-Rückenmarksentzündung (Bornasche Krankheit) des Pferdes. Handbuch der pathologischen Mikroorganismen von KOLLE, KRAUS, UHLENHUTH. Bd. 9. Jena: Gustav Fischer und Berlin u. Wien: Urban & Schwarzenberg 1927.
- ZWICK-SEIFRIED-WITTE (1): Experimentelle Untersuchungen über die seuchenhafte Gehirn-Rückenmarksentzündung der Pferde (Bornasche Krankheit). Z. Inf.krkh. Haustiere **30**, 42 (1926).
 — — — (2): Weitere Untersuchungen über die seuchenhafte Gehirn-Rückenmarksentzündung der Pferde (Bornasche Krankheit). Z. Inf.krkh. Haustiere **32**, 2, 150 (1927).
 — — — (3): Weitere Beiträge zur Erforschung der Bornaschen Krankheit des Pferdes. Arch. Tierheilk. **59**, H. 6, 511—545 (1929).

II. Die Leukomyelose der Hühner.

Von

THEODOR KITT. München.

Mit 4 Abbildungen.

Inhalt.

	Seite
Vorkommen, Verbreitung und Häufigkeit	16
Übertragbarkeit	16
Das normale Blutbild	19
Weißes Blutbild und Krankheitszeichen	22
Anatomischer Befund	23
Literatur	29

Die Erkrankungen der lymphatischen und myeloischen Gewebe, welche als hyperplastische Wucherungen dieser Teile zur Schau kommen und zu einem vermehrten Übertritt weißer Zellen ins Blut führen, werden zusammengefaßt als *Leukosen*, *Leukomyelosen*, *Lymphomyelosen* bezeichnet.

Unter ihnen erlangte die sehr häufig anzutreffende *Hühnerleukomyelose* eine besondere Beachtung, weil sie übertragbar ist und durch ein filtrierbares Virus hervorgerufen wird.

Als deutsche Bezeichnung für diese Krankheit ist der Name *weiße Marksucht* passend, weil die kranken Organe und ihre Geschwulstbildungen durch weiße, dem Lymphknotenmark, weißen Knochenmark oder Rückenmark gleichende Färbung auffallen und ihr Zellenbestand dem Knochenmark zugehört.

Geschichtliches. Kenntnis über diese Krankheit besteht erst seit wenigen Jahrzehnten. In den älteren über Geflügelkrankheiten erschienenen Büchern von RIVOLTA und DEIPRATO (1880), MEGNIN (1880), ZÜRN (1882) und KLEE (1905) ist von derselben nicht im Besonderen die Rede; wahrscheinlich ist sie hierin unter den als Sarkome und Tuberkuloseformen von Leber- und Nierenentzündungen aufgefaßten Fällen mit einbegriffen worden, da anzunehmen ist, daß sie früher auch schon vorgekommen sein wird. Letzteres geht aus einer Mitteilung von CAPARINI hervor, in welcher erstmals auf „leukämische Lebern bei Hühnern“¹ aufmerksam gemacht wurde.

Zugehörig können auch die von BUTTERFIELD, KOCH und RABINOWITSCH sowie SCHERMER und CLAUSSEN beschriebenen Erkrankungen betrachtet werden.

¹ Die unter dem Titel „infektiöse Leukämie der Hühner“ von V. A. MOORE beschriebene in Amerika beobachtete Krankheit (1897) hat mit der Leukomyelose nichts zu tun, denn sie war eine in wenigen Tagen tödliche durch das *Bacterium sanguinarium* hervorgerufene Infektion, welches auch bei Tauben, Kaninchen, Meerschweinchen und Mäusen Septikämie verursachte.

Die Wesens- und Begriffsbestimmung der Krankheit erfolgte erst 1908 durch experimentelle Studien von ELLERMANN und O. BANG, denen es glückte, bei einem Krankheitsfall von Leukämie mit multipler Sarcomatose des Bauchfelles eines Huhnes in einer Reihe intravenöser Impfungen die Krankheit auf Hühner zu übertragen und festzustellen, daß es sich dabei um ein filtrierbares Virus handelt. Diese Tatsache wurde hernach in wiederholten Versuchen verschiedener Forscher (HIRSCHFELS und JAKOBY, SCHMEISSER, MAGNUSSON, STADLER, BARILE, BATTAGLIA und LEINATI, FURTH, BAYON, MATSUBARA, JÁRMAI, STUBBS, dem *Berichterstatter* u. a.) bestätigt.

Vorkommen, Verbreitung und Häufigkeit.

Viele Vorkommnisse der Krankheit sind in Dänemark, Schweden, Rußland, Holland, Deutschland, Italien, Ungarn, in der Schweiz und in Amerika und Japan beobachtet worden. Eine seuchenhafte Zunahme ist allerorts zu verzeichnen. ELLERMANN zählte unter dem in den Jahren 1914—1920 an der Tierärztlichen Hochschule in Kopenhagen eingebrachtem Geflügel 242 Fälle. REINHARDT hat mitgeteilt, daß er in Rostock in den Jahren 1918—1923 bei 39 Hühnern und 2 Puten, in Leipzig durchschnittlich bei 10% der eingesandten Hühner die Krankheit gesehen habe. HAUPT begegnete bei den in Berlin in den Jahren 1924—1926 vorgenommenen 1696 Geflügelsektionen 83 Fälle bei Hühnern.

Im Münchener Institut für Tierpathologie wurden im Jahre 1926 unter 251 zerlegten Hühnern 17 Fälle, im Jahre 1927 unter 447 zerlegten Hühnern 56 Fälle, 1928 unter 339 Zerlegungen 74 Fälle (20,8%), 1929 unter 456 Zerlegungen 125 Fälle (26,9%), 1930 unter 372 Zerlegungen 99 Fälle (26,6%) beobachtet. Aber diese Ziffern besagen eben nicht mehr, als daß eine gesteigerte Einsendung von Leukomyelosefällen in das Institut erfolgt ist; wieviel Tiere überhaupt von der Krankheit befallen wurden, in welcher Anzahl in den einzelnen Gehöften, aus denen die Tiere stammten und in welchen Teilen des Landes die Krankheit sich stärker zeigte oder noch gar nicht bekannt ist, konnte nicht ermittelt werden. Häufig berichtete der Einsender, daß ihm noch mehr Tiere unter gleichen Erscheinungen zugrunde gingen. In einer Reihe von Fällen kamen kurz hintereinander oder nach mehrwöchentlicher oder mehrmonatiger Zwischenzeit aus demselben Bestande Krankheitsfälle zur Einsendung.

ELLERMANN verzeichnete die meisten Vorkommnisse in den ersten Monaten des Jahres (ungefähr 30 monatlich), während im Oktober und November sich die Zahl abminderte (auf 10 monatlich). In München trafen gegensätzlich die meisten Fälle im November ein, die wenigsten in den Sommermonaten. Auch REINHARDT konnte keine Häufung im ersten Vierteljahr verzeichnen.

Übertragbarkeit.

Die Leukomyelose läßt sich mit dem Blute sowie mit Filtraten (Berkefeld-, Asbest- und Porzellanfilter) der krankhaft veränderten Organe (Leber, Milz, Nieren, Geschwulstgewebe) mittels intravenöser Impfung auf Hühner übertragen.

(Das zu verimpfende Blut ist mit Natriumcitrat-Kochsalzlösung flüssig zu halten, die Organe sind mit Kochsalzlösung zu verreiben und zuerst durch

Papier zu filtrieren und zu zentrifugieren, damit die Tonfilterporen nicht verstopft werden). Die Übertragung gelang nur bei Hühnerrassen, bei keinem anderen Vogel oder Säugetier. Die Empfänglichkeit der einzelnen Hühner ist ungleich; es erkrankten durchschnittlich nur 30%. BANG und ELLERMANN erzielten zunächst unter 75 geimpften Tieren 29 Erkrankungen, in weiteren Versuchen unter 79 geimpften Tieren nur 17 Erkrankungen (22%). HIRSCHFELD und JAKOBY hatten unter 49 Impfungen 22 Anschläge (= 44%). Die nicht-erkrankten Tiere scheinen die Krankheit nicht latent durchzumachen, da solche Nulltiere keine Immunität erwarben, sondern bei später erneuter Impfung jeweils die Krankheit bekommen. Dagegen hatte JÁRMAI einen hochvirulenten Stamm, welcher 73—100% Impfausbeute gab.

In einzelnen Fällen gelang auch intramuskuläre und intraperitoneale Impfung. Dagegen waren Impfungen in und unter die Haut sowie alle Fütterungsversuche selbst mit großen Mengen kranker Organe ganz vergeblich. ANDERSEN und BANG haben 22 Hühner in den Jahren 1920—1921 10mal in verschiedenen Pausen mit Organen leukomyelotischer Hühner gefüttert, aber keines erkrankte. JÁRMAI fütterte 8 Hühner 20—25mal mit kranken Organen ohne Erfolg. Auch meine diesbezüglichen oft angestellten Versuche sind immer ergebnislos geblieben. Das Virus scheint nur kurze Zeit die Wirksamkeit zu behalten, da ein Aufenthalt bei 37° in 42 Stunden das Virus zerstörte, ebenso Aufbewahrung bei 2—8° C in einer Woche es unwirksam machte. Im allgemeinen erhält man nur mit ganz frischem, höchstens 24—48 Stunden alten Organen sichere Ergebnisse. Im Eisschrank hielt sich das Virus 10 Tage infektiös, ebenso in Glycerin, worin es aber nach 30 Tagen avirulent wurde (JÁRMAI). Durch Erwärmen auf 56 wird es in 1/2 Stunde abgetötet, 0,5% Carbolsäure schädigt innerhalb 3 Stunden das Virus nicht; auch bei einstündiger Bestrahlung mit der Quarzlampe (15 cm Abstand) blieb es unverändert (JÁRMAI). In pulverförmig getrocknetem Zustande war es nach 10 Tagen nicht mehr infektiös (JÁRMAI).

Die *Inkubationszeit* pflegt mehrere Monate (2—5, sogar 7—8 Monate) zu umfassen, doch kommen auch in kürzerer, nur 11—14 Tage oder 1 Monat dauernde Entwicklungszeit, Erkrankungen zustande. Eine Virulenzsteigerung durch mehrmalige Übertragungen ist nicht hervorgetreten (JÁRMAI). Das Gesundbleiben vieler Impfhühner ist teils durch ungleiche, jeweils schwächere Virulenz des Kontagiums zu erklären, indes auch durch individuelle Resistenz und Ausheilung. Denn SILVIA VON BORNSTEDT und RÖHRER hatten einmal ein Ergebnis, wonach das kranke Huhn, dessen leukämisches Blut andere Hühner bei Überimpfung tödlich infizierte, wieder gesund wurde. BATTAGLIA und LEINATI konnten schon wenige Tage (4—7) nach Überimpfung im Blute der Impfhühner eine Zunahme der Weißzellen beobachten.

Der Weg der *natürlichen Ansteckung* ist noch völlig im Dunkeln. Es fehlt noch an Feststellungen über die Verschleppung der Krankheit, über die Frage, ob spontane Ausbrüche vorkommen, die in gar keinem Zusammenhange mit anderen Krankheitsfällen stehen und wo vermutet werden müßte, daß der Ansteckungskeim bodenständig ist oder durch irgend ein Nahrungstier der Hühner der Zwischenwirt (Regenwürmer, Schnecken, Fliegen) sein könnte, übertragen wird. Die Verbindungen der Ansteckung sind, wie schon ELLERMANN bemerkte, wegen der langen Inkubationszeit schwer herauszubringen. Die Häufigkeit,

das Nacheinandererkranken in einem Bestande deutet auf Kontagiosität oder Zwischenwirte. Die von ANDERSEN und BANG, sowie JÁRMAI angestellten Versuche durch Zusammensperren gesunder Tiere mit kranken Ansteckungen herbeizuführen, blieben mit Ausnahme eines Falles ergebnislos; in diesem Einzelfall erkrankte ein Huhn, als es unter einem verseuchten Bestand eingestellt wurde, nach 2 Monaten.

JÁRMAI konnte bei intravenöser Verimpfung von Filtraten des Darminhaltes und des härmgemischten frei entleerten Hühnerkotes keine Erkrankung erzielen und folgert daraus, daß durch diese Exkremeute keine Ansteckung erfolgen könne.

Da nach den Versuchen von ANDERSEN und BANG das Virus als Filtrat noch in einer Verdünnung von 1:1000 ccm Kochsalzwasser sich bei Verimpfung ins Blut infektiös erwies, stand zu vermuten, daß *blutsaugende Schmarotzer* die Überträger sein könnten. ANDERSEN und BANG versuchten mit großen Mengen von *Vogelmilben* (*Dermanyssus*) aus verseuchten Stallungen durch Verfütterung und durch intravenöse Impfung von Emulsionen der Parasiten Übertragungen; aber die Versuche erbrachten keinen Beweis für die Beteiligung dieser Schmarotzer. Ebenso scheinen *Federlinge*, die gelegentlich auch Blut aufnehmen, nach diesbezüglichen Versuchen keine Rolle zu spielen. Nur einmal ist es ELLERMANN geglückt mit einer *Wanze* (*cimex lectularius*) ein Tier zu infizieren.

JÁRMAI machte eine Beobachtung, wonach *Argasiden* als Überträger in Betracht kommen können.

Da der Ansteckungsstoff wochen- und monatelang im Blute kreist und zum Schlusse häufig der Eierstock starke leukomyelotische Veränderungen aufweist, ist auch daran zu denken, daß, solange der Eierstock noch normale Eier liefert, diese doch bereits infiziert sein könnten. Verschiedene Vorkommnisse, wonach in einer größeren Anzahl von Geflügelhöfen, die aus einer verseuchten Farm *Bruteier* bezogen hatten, bei den künstlich hieraus erbrüteten Hühnern die Seuche zum Ausbruch kam, und da sie von mir auch schon bei Kücken beobachtet wurde, sprechen dafür, doch müßte diese gewissermaßen placentare oder germinative Infektion erst durch einen großangelegten Versuch bewiesen werden.

JÁRMAI hat in sorgfältigen Filtrationsversuchen (feinstes ZSIGMONDY-BACHMANN'Sches Ultrafilter) festgestellt, daß der Infektionsstoff zwar vorwiegend an den Leukocyten und Erythrocyten haftet, aber auch in der zellfreien Blutflüssigkeit enthalten ist; indes ist er an Eiweiß gebunden, da eiweißfrei gemachte Blutflüssigkeit nicht ansteckend war.

Es ist der Gedanke ausgesprochen worden, daß die Krankheit vielleicht keine einheitliche sei, sondern durch verschiedene Erreger und Bedingungen, als *polybakterielle Infektion* oder durch andere Reizstoffe zur Entstehung komme, da bei Vögeln ja auch ein und dieselben exsudativen Veränderungen (fibrinöse, käsige, diphtheroide) durch verschiedene Ursachen entstehen können. Die gegenüber den Säugern unterschiedliche Struktur der Organe, namentlich das reichliche Vorhandensein myeloischer und lymphatischer Zellenbrutstätten im ganzen Körper könnte es mit sich bringen, daß Reizstoffe verschiedener Art leicht Hyperplasien solcher Gewebe hervorrufen. Indes spricht die Übertragbarkeit durch das filtrierbare Virus für eine spezifische Infektionskrankheit.

Bei dem Umstande, daß die Impftuberkulose der Meerschweinchen, welche durch die filtrierbare Form der Tuberkelbacillen zustande kommt, mehrere Übertragungen hindurch, laut der Veröffentlichungen von CALMETTE und VALTIS keine Miliartuberkeln oder Verkäsungen zur Schau kommen läßt, sondern bloß mehr oder minder deutliche Schwellungen

der Lymphknoten entstehen läßt, wäre auch daran zu denken, daß die Leukomyelose eine *atypische Form von Tuberkulose* sein könnte. Dagegen spricht aber das Ausbleiben jeglicher Reaktion auf Tuberkulin (Vogeltuberkulin), und das Fehlen irgendwelcher mikroskopischer Tuberkulosemerkmale (MUCHSche Granula, staubförmige oder Splittertuberkelbacillen, Riesenzellen).

Die maßlose Wucherung lymphatischer Zellen, das Ausbleiben degenerativer Veränderungen, das Fehlen von Fieber und der Umstand, daß die Krankheit fast nur durch intravenöse Impfung übertragbar ist, bietet, wie JÁRMAI erörterte, große Ähnlichkeit mit autoblastomatöser Wucherung, als ob ein förmlich fließender Weißzelltumor vorliegt, welcher durch die Zellen oder durch Teilstücke derselben transplantabel ist.

Zum Verständnis des Wesens der Krankheit ist

das normale Blutbild

der Hühner von Wichtigkeit; es haben hierüber namentlich Arbeiten von KASARINOFF, FOLKE HENSCHEN, STEEN und ELLERMANN nähere Auskunft geliefert. Das normale Blut der Hühner zeigt mikroskopisch folgende Bestandteile:

1. *Rote Blutzellen* (orthochromatische Normo-Erythrocyten) als ovale, flache, hämoglobinhaltige Zellen mit schmalem Kern ($12\ \mu$ lang, $7\ \mu$ breit) inmitten der Zelle. Der Kern ragt über dem platten Zelleib etwas vor. Die bei der gewöhnlich horizontalen Lage platte ellipsoide Form wird durch schräge Kantenstellung mehr spindelig und bei aufrechter Steilstellung erscheint die Zelle und der Kern wie im Querschnitt mehr rundlich, was kleinere Gestalt vortäuscht. Bei unreifen Erythrocyten nimmt das Plasma blaue oder violette Färbung an. Ihre Zahl beträgt durchschnittlich 3 Millionen in 1 cmm.

2. *Blutplättchen* (Thrombocyten), die ebenfalls einen Kern besitzen, der aber rundlich und etwas dunkler färbbar ist, von einem Protoplasma umgeben, welches kein Hämoglobin, dafür aber ein oder zwei azurophile (rot färbbare) Polkörnchen besitzt; sie sind etwa halb so groß wie die Erythrocyten (einzelne Autoren hegen noch Zweifel, ob sie den bekanntlich kernlosen kleinen Blutplättchen der Säuger gleichwertig oder Vorstufen roter Blutzellen sind). Ihre Zahl beträgt 22 000—56 000 (nach LEVI BRÜHL).

3. *Ungekörnte Weißzellen* mit einfachem Kern (Monolymphocyten, Monocyten, Lymphocyten):

a) *Kleine*, die den Lymphocyten des Menschen gleichen, kugelförmig, $3\text{--}4\ \mu$ im Durchmesser, mit kreisrundem dunkel färbbarem Kern und gewöhnlich schmalem, oft kaum sichtbarem Protoplasmasaum (manchmal auch breiter), der schwach basophil ist (hellblau sich färbend).

b) *Mittelgroße* ($5\text{--}6\ \mu$) mit blasser sich färbendem Kern und breitem Protoplasmasaum, zuweilen mit wenigen azurophilen Körnchen.

c) *Große* ($12\text{--}20\ \mu$) in Übergangsformen bis zu 3mal gegenüber den vorgenannten umfangreicher, häufig mit eingebuchtetem, nierenförmigem Kern und breiterem Protoplasma, zuweilen mit wenigen azurophilen Körnchen; durch Fixierung im Zustande amöboider Bewegung zeigt das Protoplasma manchmal Ausstülpungen (Verbucklungsformen).

4. *Gekörnte Weißzellen* oder *Markzellen* mit *gelapptem Kern* (granulierte Leukocyten), $9\text{--}12\ \mu$ groß. Ihr Kern, der sich meist nur blaß färbt (mit Methylenblau) nimmt sehr verschiedene Gestalt an; er kann rundlich, bisquitförmig,

hufeisenförmig, wurstförmig, hantelförmig oder in zwei Teilen durch nur feinen Faden verbunden sein. Nach der Körnelung des Zelleibes werden zwei Formen unterschieden: a) mit stäbchenförmigen krystalloiden, eosinophilen Körnern, welche das schwach oxyphile (rötlichgraue) Protoplasma füllen und sich leuchtend rot färben (als pseudo-eosinophile den neutrophilen Leukocyten des Menschen entsprechende Zellen aufgefaßt); b) mit runden, sehr feinen eosinophilen Körnern (zinnoberrot) gefüllt. Häufig ist schwer zu unterscheiden, ob Körnchen oder Stäbchen vorliegen, da erstere auch in größerer, nicht ganz runder Gestalt vorkommen; die Stäbchen laufen an den Enden etwas spitz zu und reihen sich mehr nebeneinander.

Nach Meinung einiger Autoren scheinen die Stäbchen in die rundliche Form überzugehen und es ist die Frage offen, ob es sich um zwei verschiedene Zellarten oder nur verschiedene Zustände der Eosinophilie handelt. Bei Zerquetschung oder Auflösung des Zelleibes treten die Stäbchen als isolierte Gebilde verstreut aus denselben heraus.

5. *Mastzellen*, 8—10 μ groß, mit *dunkellilafarbigem* Körnern, die teils grob und spärlich, teils fein und dicht im Protoplasma lagern, der Kern ist einfach und regelmäßig geformt und wird von den Körnern und einem ebenfalls dunkel färbbaren Fadennetzwerk oft überdeckt.

Außerdem trifft man *Schattengebilde*, die entweder farblose Reste von Erythrocyten sind, die infolge Aufquellung des Kerns homogen wurden, oder Reste von Blutplättchen vorstellen, oder, wo sie als schwach blau gefärbte, unregelmäßig berandete Flecke sich darbieten, aus zerfallenden Weißzellen hervorgehen. Manchmal finden sich *Lückenzellen*, von denen man annehmen kann, daß Vakuolen infolge Herausfallens der Körner oder infolge Verfettung entstanden sind. Die färberischen Eigentümlichkeiten treten je nach der gewählten Färbungsmethode (Giemsa, May-Grünwald, Pappenheim, Triazidfärbung, Eosinhämatoxylin) in verschiedener Klarheit vor Augen, aber auch bei ein und derselben Methode sind sie nicht immer gleich, da nach dem Alter der Farblösung, der Dauer ihrer Einwirkung und der Sorgfalt des Herriichtens die Tinktionen mehr oder weniger gut ausfallen. Es kommt oft vor, daß die Kerne der Lymphocyten sich blasser färben als das Protoplasma.

Nächst den Erythrocyten, welche natürlich die Mehrheit der Blutzellen bilden, sind die Monolymphocyten an Zahl überwiegend, etwa doppelt (63 bis 82%) mehr vorhanden als die gelapptkernigen Leukocyten (welche 18—31% ausmachen). Auf 150—250 rote Zellen kommt eine Weißzelle. Die Mastzellen sind spärlich verstreut (1—4%).

Je nach dem Alter und Geschlecht der Hühner ergeben sich beträchtliche Schwankungen im Zahlenverhältnis, worüber G. STERN ausführlich geschrieben hat.

Die Herkunft der Blutzellen erfolgt aus dem *myeloischen Gewebe der Knochen*, aus dessen Balken die *gekörnten Leukocyten* Ursprung nehmen, aus dessen Sinus die *roten Blutzellen* hervorgehen. Ferner findet sich myeloisches Gewebe perivascular in der *Leber*, in der *Nierenbeckenwand* und in Spuren im *Nierenparenchym*. Die *Stammzellen* des myeloischen Gewebes sind nach ELLERMANN die *Myelogonien*, große Zellen mit rundem zentral gelegenen blassen Kern und einem Protoplasma, das mit rot färbbaren, kugelförmigen Granula gefüllt ist, Zellen, welche oft mitotische Teilung zeigen. Aus diesen werden *Myelocyten*, die ebenfalls

mononucleär und granuliert sind, aber deren Kern nicht kreisrund, sondern bohnenförmig und exzentrisch, mit seiner Konvexität der Zellwand anliegend erscheint. Durch Umwandlung der runden Granula in stäbchenförmige und weitere Einbuchtung und Segmentierung des Kerns entstehen dann die *gekörnten Weißzellen (Leukocyten)*.

Die in den Blutsinus des Markes aus dessen Endothel entstehenden Vorstufen der roten Blutzellen sind die *Erythrogonien*, große runde Zellen mit mächtigem runden Kern und schmalem homogenem Protoplasmasaum, welcher letzterer sich mit Eosin graubräunlich färbt; sie teilen sich mitotisch und erlangen hierbei einen kleineren polychrom färbbaren Kern und ovale Form, heißen dann *Erythroblasten* und werden zu orthochromatischen *Erythrocyten* (ELLERMANN).

Die *ungekörnten Weißzellen* entstammen *lymphatischen Keimzentren*, welche in den Milzfollikeln, in der Darmschleimhaut, in der Thymusdrüse, in der Bursa Fabricii, in kleiner Menge in der Leber, den Nieren und anderen Organen vorhanden sind. Das Huhn besitzt keine eigentlichen Lymphknoten (bei Enten und Gänsen sind solche vorhanden); die beiderseits am Halse vorhandenen lymphknotenähnlichen Gebilde sind nach ihrem mikroskopischen Bau Thymusläppchen (ELLERMANN).

Nach MJASSOJEDOFF ist das lymphatische Gewebe beim erwachsenen Huhn wie bei allen niederen Wirbeltieren nicht vom myeloischen zu trennen. Es sind im Knochenmark außer den myeloischen Zellen auch Ansammlungen von Lymphocyten vorhanden, ebenso in den lymphatischen Brutstätten auch Granulocyten und alle lymphatischen Zellen können sich im lockeren Bindegewebe entwickeln. Auch ANDERSEN und BANG fanden sowohl myeloische wie lymphatische Zellen allenthalben, teils ohne Keimzentren, teils in Keimzentren der Darmschleimhaut.

Nach Untersuchungen von SKIBA neigen Hühner sehr zur Leukocytose, welche schon bei geringen Störungen, wie Mangel der Bewegung und schlechter Haltung, sodann bei Tuberkulose, Diphtherie und chronischer Geflügelcholera sich einstellt. Die Tuberkulose verursacht nach HIRSCHFELD und JAKOBY eine wesentliche Zunahme der gelapptkernigen Weißzellen (polynucleäre Leukocytose). JÁRMAI fand bis zu 80000 Leukocyten bei verschiedenen Krankheiten.

Von mehreren Forschern (zitiert nach KASARINOFF) wurde das Verhalten des Vogelblutes nach Aderlässen und bei verschiedenen Vergiftungen (hämotoxische, anämisierende und leukoplastische Gifte: Gallensäure, Krotonöl, Seife, Toluylendiamin, Pyrogallol, Rizin, Saponine, Kantharidin, Nuklein aus Hefe, Glycerinphosphorsäure usw.) studiert und das Auftreten der mannigfachen Formen unreifer Zellen im Blute beobachtet. Es fanden sich bei den anämisierenden Zuständen die Jugendformen der roten Blutzellen (polychromatische Erythroblasten, hämoglobinlose Vorstufen), Zwergformen, kernlose Formen, Hämoglobintropfen bei hämolytischen Giften, Thrombocyten, zum Teil in vergrößerten Formen und basophil, bei leukoplastischen Giften die Vorstufen und Übergangsformen der Weißzellen und Markzellen. Indes waren die Blutbilder nicht einheitlich, sondern ergaben ungleiche Mischungsverhältnisse, so daß bestimmte Unterschiede nicht hervortraten.

Weißes Blutbild und Krankheitszeichen.

Wenn knotige weiße Geschwülste in und unter der Haut zu sehen und zu fühlen sind, besteht Verdacht auf Leukomyelose. Ferner macht sich die Erkrankung jeweils durch Lahmgehen, schwerfälliges Herumhocken auf dem Boden und aufgetriebenen Bauch (bei Lebervergrößerung) bemerkbar. Zuweilen werden die Tiere blind; die Prüfung mit dem Augenspiegel ist am Vogelauge durch den im Augennern befindlichen gefälteten Fächer (Kamm, pecten) erschwert. Häufig zeigen die Hühner sich nicht ersichtlich krank, sind fieberlos (39—40° C), haben roten Kamm und rote Kehllappen und sterben ganz unerwartet. In anderen Fällen sind Erscheinungen der Blutarmut an einem blassen gelblichen Kamm und blassen Kehllappen nebst Abmagerung und nach dem Blutbilde wahrzunehmen. Das aus dem Kamm durch Nadelstich entnommene Blut zeigt eine Verminderung der roten Blutzellen von 3 Millionen auf etwa 1 Million im Kubikmillimeter, ein Absinken der Hämoglobinmenge von 50—60% auf 20—10 oder 5 (nach SAHLI). Im gefärbten Blutausschlag fallen unreife Erythrocyten (Normoblasten und Megaloblasten) auf; Abbildungen siehe bei JÁRMAI. Dies und die Oligocytämie kann die HAUPTERSCHEINUNG der Krankheit sein, so daß eine Vermehrung der Weißzellen nicht erheblich ist. Wo letztere aber vorhanden ist, gibt sie einen guten Anhaltspunkt, zumal wenn sie hohe Zahlen erreicht. Die Ziffer, die normal 23 000—36 000 pro Kubikmillimeter beträgt, kann auf 100 000—800 000 Zellen steigen, wobei lymphoblastische und myeloblastische Vorstufen darunter sind. Das Zahlenverhältnis kann so werden, daß eine Weißzelle auf 20, ja sogar auf nur 2 rote Blutkörperchen kommt (statt auf 150—250). FURTH zählte in einigen Fällen 530 000—670 000 weiße Zellen im Kubikmillimeter. Gegen Ende der Krankheit macht sich oft eine Verminderung der Weißzellen (Leukopenie) geltend, was auf eine Erschöpfung der blutzellenbildenden Tätigkeit des degenerierenden Knochenmarkes und der übrigen Brutstätten dieser Zellen hinweist.

Als Erkennungsmittel ist von SILVIA VON BORNSTELT und HEINZ RÖHRER die *Exstirpation eines Leberstückchens* nach der von OPPERMANN und LAUTERBACH bei ihren Hühnerversuchen zur Erkennung der ansteckenden Blutarmut des Pferdes angewendeten Methode empfohlen worden. Nach Entfernung der Federn der linken unteren Bauchseite zwischen dem weit nach hinten gezogenen Oberschenkel und hinteren Brustbeinrand wird die Haut desinfiziert (Jod- oder Sozodolbepinselung), dann wird in dem Dreieck, welches durch den Seitenfortsatz des Brustbeins, dem Rippenbrustbeinfortsatz und der letzten Rippe gebildet wird, die Haut, die Bauchmuskulatur und das Bauchfell durchschnitten, dann die Ränder der dieses Dreieck halbierenden Schnittwunde durch einen Wundspanner auseinandergespreizt, so daß die Leber sichtbar wird. Wofern die Leber krank aussieht, wird der greifbare Leberlappen nach Durchtrennung seiner Bänder an den verbliebenen Bandresten mit einer Pinzette aus der Wunde hervorgezogen, ein Stück von ihm mit der Schere abgeschnitten und in Formol fixiert. Die klemmende Pinzette wird nach kurzer Zeit entfernt und die Schichten der Bauchdecken werden mittelst Naht verschlossen. Nachblutungen treten fast nie auf. Die histologische Untersuchung des ausgeschnittenen Leberstückes kann Auskunft geben.

Der Tod der Tiere erfolgt meist binnen 15—20 Tagen der Erkrankung, kann jedoch auch erst nach 2 Monaten eintreten.

Anatomischer Befund.

Die Krankheit wird in der Regel erst bei der Zerlegung des toten Tieres erkannt. Die anatomischen Veränderungen sind meistens so ausgeprägt, daß schon bei Eröffnung der Bauchhöhle die Diagnose auf den ersten Blick gestellt werden kann. Gewöhnlich fällt sofort eine außerordentliche *Vergrößerung*



Abb. 1. Große leukomyelotisch infiltrierte Hühnerleber.

der Leber auf. Diese ist groß wie eine Gänseleber, so daß sie alle Eingeweide verdeckt, vom Herzen bis zur Kloake reicht, bis 17 cm Länge und 14 cm Breite besitzt. Bei spiegelnd glatter Oberfläche ist sie weiß gesprenkelt, granit- oder porphyrähnlich, andere Male diffus blaßgrauviolett oder hellbräunlichviolett oder auch hellockerfarbig mit weißlichen Flecken und hellrotem Geäder.

Die Konsistenz ist noch wie normal elastisch weich, manchmal mürbe, brüchig. Auch kommen Leberverhärtungen vor, bei welchen das Organ lehmig gelb geworden ist und derb wie eine Niere sich anfühlt. Die vergrößerte Leber

erreicht Gewichte von 300—400 g (normal 30—40 g). In anderen Fällen treten die leukomyelotischen Flecke als mehr oder minder erhebene, flache Erhabenheiten über die Oberfläche heraus und können sich auch zu geschwulstförmigen nußgroßen Knoten gestalten. Es kann die ganze Leber mit punktförmigen, hanfkorn- bis erbsengroßen, milchweißen, glatten, halbkugelig vorgewölbten Knoten übersät und durchspickt sein, die von dem braunen Untergrund des dazwischen befindlichen verhältnismäßig normalen Lebergewebes sich abheben.



Abb. 2. Knotige Form der Leukomyelose der Hühnerleber.

Manchmal sind nur einzeln verstreute Knoten bis zu Nußgröße vorhanden und es kommt vor, daß ein Lappen des Organs dadurch herabgezerrt in doppelter Größe über den anderen verlängert ist. Ebenso ist das Lebergewebe auf Durchschnitten gesprenkelt, gefleckt, mit punktförmigen hirsekorn- bis erbsengroßen weißlichen Knotenherden durchsetzt.

Neben der Leber fällt dann gewöhnlich eine *bedeutend vergrößerte Milz* auf. Dieses, im normalen Zustande nur erbsen- bis bohnenkleine Organ, schwillt auf Haselnuß- bis Welschnußgröße an und erreicht ein Gewicht von 5—10 g, in einzelnen Fällen bis 50 g (normal 1,5—2,5 g). Die Anschwellung ist gleichmäßig rundlich oval, die Kapsel glatt gespannt, die Farbe blaß graurot, himbeerähnlich oder dunkler mit weißlicher unscharfer Sprengelung. Manchmal bilden

sich rein weiße markige Knoten im Milzparenchym aus. Eine *bedeutende Schwellung* erfahren gewöhnlich auch die *Nieren*, sie erscheinen oft auf das Doppelte bis Fünffache vergrößert, so daß das einzelne Organ 15—30 g wiegt (normal 5—6 g) und beide infolge der Umfangsvermehrung aus ihrem Tiefensitz in den Buchten der Lendenwirbel förmlich herausquellen; sie zeigen dasselbe bunte Aussehen wie die Leber, indem sie grauweißlich in dunkelbraunroter Grundfarbe gesprenkelt sind, manchmal ähnlich wie Hirnwindungen in welligen Zügen neben den dunkelrotbraunen Furchen, die weiß durchsetzten Teile sich vorwölben. Andersmal sind diese Organe von weißen markigen Knoten durchspickt, oder darin ganz den Lymphomen gleichend, daß sie eine weiße Geschwulstmasse bilden, in welcher hyperämische hellrote Flecke verteilt sind. Die Länge der vergrößerten Nieren erreicht 10—12 cm, die Breite 2—3½ cm, die Dicke 1,5—2,5 cm.

Am *Bauchfell*, im *Gekrös* auf der Außenseite des *Darmes* entwickeln sich oft verstreut weißliche glatte Knötchen von Hanfkornleinheit, auch größere weiße Geschwulstwucherungen oder eine zusammenfließende Masse weicher grauweißer leukomyelotischer Neubildung, die den ganzen Verdauungsschlauch überdeckt und verkleben macht. Zuweilen sind hier und in der Darmwand einzelne oder mehrzählig über nußgroße Knoten oder ein sogar apfelgroßer Knoten.

Auch im *Drüsenmagen* habe ich die Neubildung angetroffen, wo sie die Wand und Schleimhaut in eine fast fingerdicke, wulstige, weißmarkige Gewebsmasse verwandelte, die krebsgeschwürähnlich zerfallend, Anlaß zu Blutungen in die Magenöhle (sepiabrauner Inhalt) gab. Am *Eierstock* sind die unreifen Follikel jeweils in ein lymphadenoides markiges Wucherungsgewebe eingebettet, auch können die Follikel in eine große lappige Geschwulst verwandelt sein, die den ganzen Raum zwischen Leber und Magen bis über die Nierengegend hinaus einnimmt; es kann ein ganzes Dutzend zungenförmiger, einer Fischeleber ähnlicher Lappen, die gestielt mit schmaler Basis vereinigt, an Stelle des Eierstocks vorhanden sein, einzelne Lappen 4—5 cm lang und 2—3 cm breit, als Büschel in der Gesamtmasse 8 cm lang und 6 cm breit. Alle Lappen sind hellgraubraun, ganz glatt mit verzweigten Blutgefäßen auf der Oberfläche, elastisch weich, zum Teil fluktuierend weich und an solchen Stellen blasig aufgetrieben. Beim Einschneiden in die fluktuierenden Stellen entquillt denselben eine eiterähnliche bzw. dotterhaltige, milchig rahmige, weißgelbliche Flüssigkeit. In den größeren Lappen ist je eine solche blasige fluktuierende Stelle, so daß ersichtlich jeder Lappen einem Follikel entspricht, dessen sonst zarte Hülle durch die leukomyelotische Infiltration zu einer markigen verdickten Wucherungsmasse umgewandelt wurde; die kleineren Lappen sind gleichmäßig derb, entsprechend dem noch

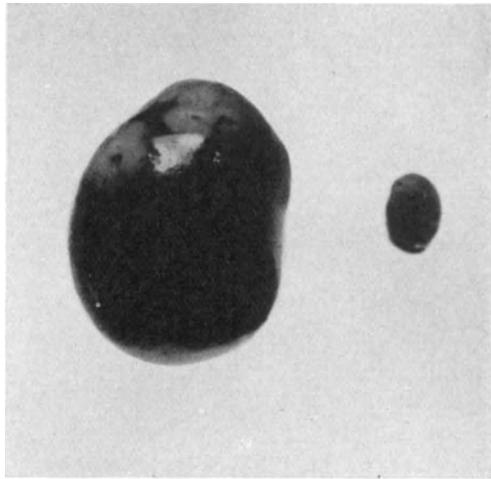


Abb. 3. Leukomyelotisch geschwollene Hühnermilz, daneben eine normale kleine Milz.

unreifen Follikelzustand. Zuweilen ist die Umwandlung des Eierstocks in eine leukomyelotische Geschwulst der einzige Befund. Der *Eileiter* kann dabei dünnwandig normal und leer sein oder er zeigt in seiner Schleimhaut markige glatte Knötchen oder eine größere knotige Verdickung. Weiße markige Geschwulstknoten durchsetzen auch oft die *Lungen*. Ebenso entwickelt sich solches Gewebe am *Herzen* und verleiht demselben eine bucklige Oberfläche und weißlich knotiges Aussehen. Auch die Lappen der *Thymusdrüse* am Halse werden bisweilen namhaft hyperplastisch. Das *Knochenmark* ist nach Farbe



Abb. 4.

Zu ungewöhnlicher Größe angeschwollene Hühnerspleen.

und Festigkeit wie normal rot oder rotgrau, manchmal mehr weißlichgrau oder rosagrau bis violett; es kann auch ganz weißes Fettmark vorhanden sein. Eine Wucherung des Markes kann in der Art bestehen, daß auch die sonst lufthaltigen Knochen mit Mark gefüllt erscheinen. BANG und ELLERMANN trafen das Knochenmark auch erweicht, fast verflüssigt. *Leukomyelotische Geschwülste* entwickeln sich ohne oder mit den genannten Organveränderungen besonders in der *Haut*, manchmal nur einzeln zu einem kleinapfelgroßen Tumor auswachsend, der schon am lebenden Tier als kahler, glatter Knoten zwischen den auseinander weichen Federn ersichtlich wird, zumeist aber mehrzählig als nußgroße Knoten, locker verschieblich an der Unterseite der Haut seßhaft und über den ganzen Körper verteilt. Ein einzelner sitzt jeweils an oder

in der Kloake. Auf Durchschnitten sind sie gleichmäßig milchigweiß, speckig, zum Teil hyperämisch gefleckt, elastisch weich. Zuweilen ist auch die *Muskulatur* mit zahllosen weißen Stippchen und kleinknotigen myeloischen Herden durchsetzt und gesprenkelt. Das *Blut* ist immer gut geronnen und normal rot, bei allgemeiner Blutarmut jeweils etwas blasser. Man trifft Fälle, in denen die Leber oder Milz ohne jede Schwellung sind, ganz normal aussehen, lediglich der Nierenbefund die Krankheit verkündet. Es gibt auch Fälle, wo alle Eingeweide normal sind, bloß Hautgeschwülste vorliegen oder wo lediglich eine allgemeine Oligämie und eine auffallende Kleinheit und Blutleere der Leber, Milz und Nieren besteht. Solche Fälle sind hauptsächlich nach dem Blutbilde und den mikroskopischen Gewebsveränderungen zu erkennen.

Hiernach hat ELLERMANN drei Hauptformen der Krankheit unterschieden, eine *anämische*, eine *lymphatische* und eine *myeloische* Form.

Die *anämische* Form (*Leukanämie*) ist gekennzeichnet durch besonders niedrige Hämoglobinwerte (10—12) und Herabsetzung der Erythrocytenzahl, wobei im Blutbild zahlreiche polychrome Erythroblasten auftreten, die Organe aber die normale Größe behalten, lediglich blasser werden, das Knochenmark graurot oder hellrot erscheint, unter den Weißzellen die Lymphocyten vorherrschen, aber nicht wesentlich vermehrt sind und eine leichte Leukostase sich ausbildet. Die *lymphatische* Form kommt in zweierlei Weise, als *intra-vasculäre* und als *extravasculäre* zur Entwicklung.

Bei der *intra-vasculären* besteht jeweils eine Anämie, ausgedrückt durch Abnahme der Hämoglobinmenge auf 20, zuweilen bis 10 oder 5 herab (normal 45—72, die niedrigen Ziffern bei jungen Tieren, die mittleren bei Hennen, die höheren bei Hähnen), ferner durch Auftreten unreifer Erythrocyten (Hämocytoblasten mit Mitosen), Schwankungen der Erythrocytenzahl, Spärlichkeit der Myelocyten und zuletzt massiger Zunahme der Lymphocyten im Blute. Das Blutbild ergab durchschnittlich 7% polynucleäre, 1% Myelocyten, 2% Übergangszellen, 90% Lymphocyten. Die Erythrocytenzahl sinkt von etwa 3 Millionen auf 1 Million im Kubikmillimeter.

Die Organvergrößerung betrifft namentlich die Milz, in mäßigem Grade die Leber, welche gleichmäßig rötlich ohne Flecke oder Knötchen bleibt, aber starke Leukostase zeigt, indem ihre Capillaren mit mononucleären ungranulierten Lymphocyten vollgestopft sind. An den Nieren besteht in der Regel keine Vergrößerung, jedoch mäßige Leukostase. Das Knochenmark ist grau oder blaßrot, zuweilen gelatinös. Alle Organe namentlich das Herz sind sehr blaß. Die Organvergrößerung beruht auf der übermäßigen Füllung und Erweiterung der Capillaren, im Knochenmark bedingt die Erweiterung der Blut-sinus eine Druckatrophie des eigentlichen Markgewebes.

Bei der *extravasculären* lymphatischen Leukose bestehen die erwähnten bedeutenden Vergrößerungen der Organe durch Infiltration mit lymphatischem Gewebe, das als wuchernde Neubildung ein netzförmiges feines Stroma mit mittelgroßen und großen lymphatischen Zellen, die Mitosen zeigen, darbietet. Es geht in der Leber von periportaligen Zellanhäufungen aus, ist überall extravasculär und verdrängt und zerstört das normale Parenchym. In der Milz geht die Neubildung von den Follikeln, nicht von der Pulpa aus. Myeloisches Gewebe beteiligt sich nicht an der Wucherung. Das Blut kann ebenfalls lymphocytenreich sein, jedoch auch ohne wesentlichen Gehalt daran.

Wenn einzelne oder mehrzählige Lymphome vorhanden sind, die Milz follikulär geschwollen ist, Anämie und leichte Lymphocytämie besteht, bezeichnete ELLERMANN dies als *atypische lymphatische Leukose*.

Bei *myeloischer Leukose* ist die Hauptveränderung die Vermehrung myeloider Zellen, nämlich mononucleärer granulierter Myelocyten verschiedener Größe, welche interstitiell, perivasculär, in knötchenförmiger Anhäufung, ohne Stroma dicht aneinander gelagert die Organe erfüllen und auch im Blute sich reichlich ansammeln. Außerdem sind polynucleäre Leukocyten, Lymphocyten, unreife Erythrocyten mehr oder minder reichlich verteilt in der Leber und in den Nieren, in deren Gefäßen zur Leukostase angeschoppt. Die Vergrößerung der Leber ist mittelgradig, die der Milz beträchtlich, das Knochenmark graurot. Die

Erkrankung kann unter Bildung zahlreicher, gelblicher, erbsengroßer Myelome in der Bauch- und Brustwand, in der Leber, Milz und in den Nieren einhergehen, letztere in eine große myeloische Geschwulstmasse verwandelt sein. In dem Blutbilde fand ELLERMANN die prozentische Zahl der Weißzellen so verteilt, daß 4% polynucleäre, 19% Myelocyten, 21% Übergangszellen (Myeloblasten, Hämocytoblasten), 26% Lymphocyten als Mittel von vier ausgesprochenen Fällen vorhanden waren.

Alle diese Krankheitsbilder traten bei ELLERMANN'S Experimenten bei Fortimpfung eines und desselben Stammes des Leukosevirus zur Schau, so daß z. B. nach Abimpfung von einer intravasculären Leukose das nächste Huhn eine extravasculäre Erkrankungsform darbot oder bei Abimpfung von einem extravasculären lymphatischen Erkrankungsfall im Wechsel bald lymphatische, bald myeloische Krankheitsbilder, dazwischen rein anämische, andererseits mit Tumorenbildung vergesellschaftete Leukosen auftraten, sonach bei einheitlicher Ursache verschiedene Krankheitsformen herauskamen, deren Abweichungen vielleicht von individueller Anlage abhängig sind. Die genannten Formen sind eben keine Sondererkrankungen, sondern nur ungleiche Gewebsreaktionen gegenüber ein und demselben Reizstoff; sie kommen auch in gemischten und Zwischenformen vor. Bei der Zerstörung der Erythrocyten durch das Virus entsteht natürlich eine Anämie mit Nachbildung roter Zellen, weshalb die Vorstufen solcher reichlich abgestoßen werden, in anderen Fällen kommt eine diffuse Wucherung weißer Blutzellen auf Grund der Reizwirkung zustande, wobei die Zellen und ihre Entwicklungsformen teils an ihren Bildungsorten verbleiben, Leukostase und Geschwülste verursachend, teils ins strömende Blut übergehen. Die Unterschiedlichkeit der Blutbilder kann auch von der Zeitdauer der Erkrankung abhängig sein, bei ein und demselben Tier im Anfangsstadium ein anderes Blutbild als wie im Spätstadium, gegeben sein, wie denn zuletzt sogar eine Leukopenie eintritt. ANDERSEN, O. BANG und JOLLY halten dafür, daß die Keimzellen des lymphatischen Systems alle Arten von Blutzellen, Erythrocyten, Lymphocyten und granulierten Leukocyten hervorbringen können, je nachdem sie vom Blutplasma umspült sind oder im Mesenchymgewebe lagern, wie denn besonders das Knochenmark alle drei Zellenarten entstehen läßt; sie haben deshalb statt lymphatischer Leukose die Bezeichnung „leukoblastische Leukose“ vorgeschlagen. BATTAGLIA und LEINATI haben die Krankheit in eine hämocytoblastische Myelose, eine myeloische Myelose, eine erythrocytische Myelose einzuteilen versucht. Der immer gegebene Zusammenhang mit dem Knochenmark rechtfertigt die Bezeichnung *Leukomyelose*.

Die Krankheit ist keine eigentliche Leukämie, sondern eher der Lymphomatose der Säuger vergleichbar, eine zu den Geschwulstbildungen überleitende Systemerkrankung. Die oft außerordentlich großen und mehrzählig sich entwickelnden geschwulstartigen Wucherungen des leukomyeloischen Gewebes erschweren in manchen Fällen die Bestimmung, ob man es mit Leukomyelose oder einer *spontanen Lymphosarkomatose* oder mit einem ROUSSCHEN *Sarkom* zu tun hat. Letzteres, ebenfalls durch filtrierbares Virus übertragbar, unterscheidet sich dadurch, daß es auf subcutanem Wege übertragbar ist, auch bei Impfung auf den Kamm und bei intramuskulärer sowie intraperitonealer Impfung haftet, weiter dadurch, daß der erste Erkrankungsherd immer an der Impfstelle entsteht und Metastasen namentlich in den Lungen sich bilden. Ferner ist das

Roussche Sarkom auch in getrocknetem Zustande übertragbar und meistens aus Spindelzellen geformt (ROUS, MURPHY, BATTAGLIA und LEINATI). Die experimentellen Forschungen von ALB. FISCHER, PENTIMALLI, GYE und BARNAD, MURPHY, TEUTSCHLÄNDER zeigten, daß hier sehr verwickelte Entstehungsbedingungen (Zusammenwirken eines chemischen Stoffes, eines „*Ens malignitatis*“ oder bestimmter Wuchsstoffe, „*Trephone*“ benannt) eine Rolle spielen, über welche noch Unklarheit herrscht.

Die spontanen Lymphosarcome sind an dem Fehlen der Blutveränderungen und der Leukostasen in den Capillaren zu erkennen.

Bei der Unkenntnis über die natürliche Übertragungsweise ermangelt man auch eines Entwurfes bestimmter *Verhütungsmaßregeln*. Man behilft sich mit der allgemeinen Vorkehrung, ersichtlich kranke Hühner durch Abschachtung auszumerzen und durch Säuberung des Stalles von Exkrementen tunlichst einer Ansteckungsgelegenheit vorzubeugen. Inwieweit der kotgemischte Harn der Vögel oder die Bruteier der kranken Hühner den Krankheitskeim enthalten, ist noch nicht erforscht.

Eine *Behandlung* erkrankter Hühner hat wenig Aussicht auf Erfolg; man hat Arsenik (1—2 Tropfen FOWLERSche Lösung) und Kalium jodatum empfohlen. Es kommen auch spontane Heilungen vor. Schutzimpfungsversuche, z. B. mit in stark verdünnter Formaldehydlösung verriebenen leukomyelotischen Organen, hatten noch kein praktisches Ergebnis.

Literatur.

- ANDERSEN, C. W. u. O. BANG: La leucémie des poules. Festschrift B. BANGS, Kopenhagen.
 BATTAGLIA e LEINATI: Malattie sistemiche trasmissibili degli organi emopoietici del pollo. Boll. Ist. sieroter. milan. **1929**. Dasselbst weiteres Schriftenverzeichnis.
 HEELSBERGEN, T. VAN: Handbuch der Geflügelkrankheiten. Stuttgart: Ferdinand Enke 1929.
 JARMAI: Arch. Tierheilk. **62**, 113 (1930/31).
 KITT: Die Marksucht (Leukomyelose) der Hühner. Mh. Tierheilk. **31**. Stuttgart 1919. Münch. tierärztl. Wschr. **1928**, Nr 43.
 KLEE, ROB.: Die hauptsächlichsten Geflügelkrankheiten, 2. Aufl. Leipzig 1905.
 MEGNIN: Maladies des oiseous, extrait de l'acclimatation, 1880.
 REINHARDT: Lehrbuch der Geflügelkrankheiten, 2. Aufl. Hannover 1925.
 RIVOLTA u. DELPRATO: l'Ornitopatologia, Pisa 1880.
 STUBBS and FURTH: Transmission exp. with Leucosis of fowls. J. of exper. Med., Febr. **1931**.
 STUBBS: Fowl leucemia. J. amer. vet. med. Assoc. **1931**.
 ZÜRN: Die Krankheiten des Hausgeflügels. Weimar 1882.

III. Leukämien, Lympho- und Myeloblastosen der Säugetiere.

Von

THEODOR KITT-München.

Inhalt.

	Seite
Lymphoblastocytose	31
Kennzeichen	32
Pathologische Anatomie	35
Histologisches	38
Ursache der Leukämie und Lymphomyeloblastosen	39
Literatur	41

Unsere Kenntnisse über die bei Säugetieren vorkommenden allgemeinen Erkrankungen derjenigen Gewebe, aus welchen die Weißzellen des Blutes hervorgehen, sind noch mangelhaft und verworren.

Mit der Sammelbezeichnung *Leukosen* hat man alle zusammengefaßt, hat dabei diejenigen, welche durch übermäßige Vermehrung der Weißzellen im Blute sich kundgeben, als *Leukämien* betitelt, bei Vorwalten von Lymphocyten von *lymphatischer Leukämie*, bei Mehrung der leukocytären Zellen von *myeloischer Leukämie* gesprochen.

Wenn Schwellungszustände (Hyperplasie) der Lymphknoten, der Milz und entsprechende Wucherungen lymphatischen oder myeloischen Gewebes in den Organen sowie im Knochenmarke zugegen sind, nannte man die Krankheit in mehr oder weniger gewollter Unterscheidung *Lymphadenose*, *progressive Lymphomatose*, *Lymphocytomatose*, *Lymphogranulomatose*, *Lymphosarcomatose*, *Leukoblastomatose*; eine durch grünliche Färbung der insbesondere an den Knochen ansässigerwerdenenden Geschwülste gekennzeichnete Form wurde als *Chloromatose* bezeichnet.

Wie sich diese mit solchem Mehrerlei von Namen bedachten Krankheiten abgrenzen oder inwiefern sie zusammengehören und nur Abarten ein und derselben Krankheit vorstellen, ist einstweilen noch unklar. Es besteht manche Übereinstimmung mit den beim Menschen bekannten Typen, so daß man sich an deren Einteilung anzulehnen pflegt, indes sind auch Abweichungen vorhanden, von denen man nicht sagen kann, ob sie lediglich durch die Ungleichheit der Körperbeschaffenheit von Mensch und Tier sowie der verschiedenen Tierarten untereinander bedingt sind oder ob es sich um besondere nach den Ursachen zu trennende Tierkrankheiten handelt. WIRTH betonte, daß die in der Pathologie des Menschen gültige Einteilung nicht ohne weiteres auch für die Tiere angewendet werden kann, denn „das hämatopoetische System der Haustiere ist

nicht wesensgleich jenem des Menschen“ (WIRTH). Die Neigung nach Einzelheiten z. B. dem Fehlen einer Milzschwellung oder einiger Unterschiede im Blutbilde eine Sonderung in mehrere Krankheiten vorzunehmen, wird jeweils dadurch hinfällig, daß ein andermal das Vermißte sich wieder einschleibt und daß je nach der Krankheitsdauer, dem Früh- oder Endstadium, die Zerlegungsbefunde und mikroskopischen Bilder wechseln.

Die Bezeichnung „*Lymphadenose*“ sollte fallen gelassen werden, weil die sog. Lymphdrüsen keine Drüsen sind, sondern in der Anatomie „Lymphknoten“ („Lymphonodi“) benannt werden. Der Name „*Pseudoleukämie*“ ist, wie schon HELLY gewünscht hat, zu streichen, da er nur ein Verlegenheitswort ist, das keine anatomische oder histologische Kennzeichnung gibt; man kann ihn allenfalls auf solche Vorkommnisse beschränken, wo die Mehrung der Weißzellen lediglich eine Begleiterscheinung von Carcinomatose, Tuberkulose, Streptotrichose, Pyämie ist.

Reine Leukämien ohne Wucherungsvorgänge des lymphatischen oder myeloischen Gewebes dürfte es kaum geben; sie sind alle verbunden mit einer hyperplastischen Zunahme der Keimzellenlager der Weißzellen. Je nach dem Grade bzw. der Menge des Übertrittes dieser Zellen in den Blutstrom unterscheidet man *leukämische*, *subleukämische* und *aleukämische Lympho- und Myeloblastosen* oder *Lymphoblastocytosen* und *Myeloblastocytosen*, womit ausgedrückt ist, daß eine aus den Keimlagern der Lymphzellen und Markzellen hervorgehende Zellenwucherung besteht.

Lymphoblastocytose.

Am häufigsten ist die Lymphoblastocytose beim *Rind* anzutreffen, oftmals schon bei Schlachtkälbern, andererseits bei erwachsenen Rindern (eigene Beobachtung). In manchen Gegenden (Ostpreußen, Mecklenburg, Thüringen, Sachsen) ist sie so häufig und befällt manchmal in einem Bestande eine Mehrzahl von Tieren, daß man an eine infektiöse Ursache denken muß. JUNACK sah am Berliner Schlachthofe mehrere Hunderte von Fällen. VOLKMANN und KNUTH, welche die Krankheit unter der Namengebung „Lymphocytomatose“ ausführlich beschrieben haben, vermeinten sie wegen des jeweiligen Fehlens von Milz-, Leber- und Knochenmarksveränderungen von der im sonstigen Schrifttum als „Lymphadenose“ bezeichneten Kälberkrankheit abtrennen zu müssen; da aber WITSTOCK auch Milzschwellung vorfand, hält auch NIEBERLE, welcher alle Formen unter der Sammelbezeichnung Leukosen und Lymphadenosen bespricht, die Trennung für hinfällig.

Bei den Kälbern sind die Lymphknotenvergrößerungen und die Schleimhautinfiltrationen am Verdauungsschlauch besonders ausgeprägt, beim erwachsenen Rind ist außer den Lymphknotenvergrößerungen die folliculäre Milzschwellung oft bedeutend. Ferner ist die Krankheit häufig beim *Hund* (WIRTH, OLT, *eigene Beobachtung*) und zwar sowohl die lymphatische wie myeloische Leukämie mit starker Schwellung der Milz, der Gekröse- und anderer Lymphknoten. Auch bei der *Katze* sind solche durch Milzvergrößerung und Lymphknotenschwellung gekennzeichnete Befunde öfters erhoben worden (SIEDAMGROTZKI, LELLMANN, *eigene Beobachtung*). Oft wurden bei *Schlachtschweinen* mächtig vergrößerte Milzen in pulpösem und folliculärem

Wucherzustände nebst Leberinfiltration vorgefunden (*eigene Beobachtung*, LUND). Auch beim *Pferde* sind ziemlich häufig außerordentliche Milzvergrößerung mit großknotiger Wucherung ihrer Lymphfollikel gesehen worden (*eigene Beobachtung*).

Seltener wird das *Schaf* befallen, bei demselben treten namentlich die Lymphknoten der Unterhaut am Halse sehr vergrößert hervor (*eigene Beobachtung*, LUND). Von Erkrankungen bei *Ziegen* scheint nichts Näheres bekannt zu sein. — JAKOB sah einen Fall beim *Elefant*, FOX Fälle bei *Menagerietieren* (argentinische Beutelratte, Weißpinseläffchen, kalifornischer Seelöwe).

GIERKE, SCHULTZE und ZSCHOKKE sahen bei *Kaninchen* leukämische Zustände, zum Teil mit lymphosarcomatösen Geschwülsten vereinigt. SNJDERS und GERLACH brachten Mitteilungen über Leukämie, lymphatische Infiltration und Lymphknotenhyperplasie bei *Meerschweinchen*.

Kennzeichen am lebenden Tier.

Die Erscheinungen leukämischer Lympho- und Myeloblastomatose sind im allgemeinen die einer Blutarmut, durch Blässe der Schleimhäute, Mattigkeit, leichte Ermüdbarkeit, rasches Schwitzen bei Körperbewegung, beschleunigtem Herzschlag und kleinen unregelmäßigen Puls gekennzeichnet. Die Entwicklung der Lymphknotenvergrößerung kann sich äußerlich in auffallender Weise namentlich durch die symmetrische Anlage bemerkbar machen, wobei die Haut am Sitze der Lymphknoten buckelig vorgetrieben wird und die Lymphknotenpakete in ihrer geschwulstartigen Form deutlich zu fühlen sind. Jeweils läßt sich in der linken Flankengegend eine Milzanschwellung feststellen. Bei Geschwulstbildung in der Tiefe der Augenhöhlen werden die Augen hervorgetrieben, bei solchen im Schädel oder Rückgratsraum können Schwindelanfälle und spinale Lähmungen auftreten. Futter- und Getränkaufnahme erfolgt gewöhnlich normal, indes können Verdauungsstörungen und Durchfälle sich einstellen. Fieber ist nicht ausgeprägt, doch sind intermittierende mäßige Temperaturerhöhungen beobachtet worden. Gegen den Schluß des Leidens kommen wassersüchtige Anschwellungen im Bereich der Lymphknoten und Gliedmaßen zur Entstehung; der Tod erfolgt unter zunehmender Körperschwäche und Abmagerung.

Der Verlauf ist selten akut, immerhin auf 3—6 Wochen ausgedehnt, meistens zieht sich die Krankheit monate-, selbst jahrelang fort.

Die Leukämie kann jeweils am Aderlaßblute erkannt werden, wenn es eine sehr blasse oder eine ins Schokoladebraun gehende Färbung zeigt, langsam gerinnt und beim Stehen auf der Oberfläche des Blutkuchens sich eine starke grauweiße, milchige Schicht von weißen Blutzellen bildet. Nach HUTYRA-MAREK teilt sich das Blut leukämischer Pferde beim Stehen in eine untere violette Schicht aus roten Blutzellen, in eine obere durchscheinend gelbliche aus Fibrin und in eine mittlere verschieden breite grauweiße Schicht weißer Blutzellen. Besonders läßt sich die Leukocytenvermehrung durch die Blutsenkungsprobe zur Schau bringen, wo statt des normalen 1,5—2 mm breiten Leukocytenringes ein solcher von mehreren Millimetern bis zu einem Zentimeter auftreten kann (HUTYRA-MAREK).

Ausschlaggebend zur Feststellung der Leukämie ist das *mikroskopische Blutbild*.

Das Wesentlichste der Leukämien ist das weiße Blutbild, welches nicht bloß eine Mehrung der Weißzellen, sondern einen großen Gehalt an unreifen Vorstufen derselben vor Augen bringt (WIRTH, DU TOIT, FRÖHNER haben über die Befunde Näheres mit farbigen Abbildungen veröffentlicht). Je nachdem eine lymphatische oder myeloische Leukämie vorliegt, sind in ersterem Falle die Lymphocyten und ihre Jugendformen (Lymphoblasten, Lymphoidocyten, Riederzellen) vermehrt, im zweiten Falle die polymorphkernigen gekörnten Leukocyten und ihre unreifen Vorstufen (Myeloblasten, Metamyelocyten, Myelocyten). Daneben zeigt auch das rote Blutbild jeweils Abänderungen, nämlich Verunstaltungen der Erythrocyten (Poikilocytose, Anisocytose, Polychromasie, unreife Blähformen) Erythroblasten, unreife kernhaltige Erythrocyten, solche mit Jollykörperchen.

Ferner ist eine erhebliche Verminderung der Erythrocyten wahrzunehmen (auf 2 Millionen oder noch niedriger). Damit geht eine entsprechende Abminderung des Hämoglobingehaltes bis zur Hälfte des normalen einher.

Das Mehrungsverhältnis der weißen zu den roten Blutzellen kann mit dem Fortschreiten der Erkrankung von 1:300 normal auf 1:60, 1:30, 1:10, 1:5 ansteigen.

Die normale Zahl der roten Blutzellen beläuft sich nach JOH. SCHMIDT und A. SCHEUNERT durchschnittlich in 1 cmm wie folgt:

Pferd 6—10 Millionen (Hengste 8—11, Stuten 6—7,5, Wallachen 7,5—8),
 Esel 5,5 Millionen,
 Rind 5—7 Millionen (Bullen 6,5—7, Ochsen 5—6,5, Kühe 5—6, Jungrinder 7, Kälber 5—8),
 Schaf 8—10 Millionen,
 Ziege 13—18 Millionen,
 Schwein 5—8,5 Millionen,
 Hund 5—8 Millionen,
 Katze 9 Millionen,
 Kaninchen 4,5—5 Millionen.

Die normale Zahl der weißen Blutzellen in 1 cmm wurde folgendermaßen errechnet (DU TOIT, JOH. SCHMIDT und SCHEUNERT):

Pferd 6000—10000,
 Rind 5000—10000, Kälber 12000—15000,
 Schaf und Ziege 9000—10000,
 Schwein 11000—16000,
 Hund 9000—10000,
 Katze 7000.

Das normale Mischungsverhältnis der Weißzellenarten zeigt:

Leukocyten, neutrophile: beim Pferd 60—70%, Rind 65%, Schaf 34%, Schwein 57%, Hund 50—77%, Katze 68,5%;
eosinophile: beim Pferd 3—6%, Rind 13—15%, Schaf 6%, Schwein 5%, Hund 4,5%, Katze 5%;

basophile: Pferd 0,3—0,5%, Rind und Schaf 0,8%, Hund 0,04%.

Lymphocyten: beim Pferd 20—35%, Rind 35—65%, Kalb 82%, Schaf 58%, Schwein 30%, Hund 15—40%, Katze 25%.

Die Angaben über die Zahlenverhältnisse sind bei den einzelnen Untersuchern etwas ungleich, weil erhebliche Schwankungen des Zellgehaltes je nach Alter, Geschlecht, Ernährungszustand, Dauer der Krankheit, sowie bei verborgenen, parasitären, inneren Erkrankungen sich ergeben. Der Hämoglobingehalt gesunder Tiere, gemessen nach GOWERS-SAHLI beträgt nach den Untersuchungen von MAREY, WETZL, SABRAZES, MURATET und DUBRONT beim Pferde 62—84°, beim Esel 57°, beim Rind 65°, beim Schaf 47—63°, beim Schwein 54—61°, beim Hund 55—94°. ZSCHOKKE hat für das Pferdeblut an dem GOWERS-SAHLISCHEN Hämoglobinometer eine Änderung vorgenommen, wonach der Hämoglobingehalt

normal auf 95—100° und bis 125° steigend befunden wurde. Schwankungen nach aufwärts um 15—20% ergeben sich bei Eindickung des Gesamtblutes durch Wasserverluste (Durst, Körperbewegung, Schwitzen, in Höhenlagen durch Plasmaübertritt in die Gewebe). Erniedrigungen finden sich bei Anämien, Oligocytämien, Hydrämien, Infektionskrankheiten.

Am meisten untersucht wurden die Erkrankungen beim *Hunde*, worüber namentlich WIRTH, ferner WEIL und CLERCS ausführliche Studien veröffentlichten. Unter 13 in einem Jahre beobachteten Fällen traf WIRTH 11mal die *myeloische* Form. Das Blutbild zeigte hier wesentliche Unterschiede gegenüber den beim Menschen bekannten Leukämien. Während beim Menschen die Leukocytenvermehrung sich meistens auf Hunderttausende (300 000—500 000) beläuft, fand WIRTH beim *Hunde* durchschnittlich nur 20 000—40 000, ein einziges Mal 87 000, nur WEIL und CLERCS zählten bis 165 000 weiße Blutzellen. Und während beim Menschen alle Formen der granulierten Leukocyten vermehrt sind, die Myelocyten und Myeloblasten oft zu 50% vorherrschen, sind diese Vorstufen beim *Hunde* nur spärlich vorhanden und die Vermehrung betrifft fast nur die polymorphkernigen neutrophilen Zellen und das Blutbild entspricht, wie WIRTH sich äußert, mehr einer starken Leukocytose. Mit dieser Vermehrung der polymorphkernigen Zellen finden sich in den Organinfiltraten häufig Knochenriesenmarkzellen vor. Alle Fälle gingen mit ausgesprochener Anämie einher, in einem Falle betrug die Zahl der roten Zellen nur 1,096000 und der Hb-Gehalt 18°. Als Beispiel sei der von WIRTH bei einem Falle erhobene Befund angeführt:

Rote Blutzellen 4,496 000, darunter 1752 Normoblasten und 194 Megaloblasten, Hb 50° SAHLI. Weiße Blutzellen 87 000. Wa.R. 1:52. Neutrophile Leukocyten 93%, Myelocyten 3,3%, Myeloblasten 0,5%, Lymphocyten 1,7%, Monocyten 0,7%.

Bei den 11 *Hunden* WIRTHs bewegten sich die Zahlen zwischen 4 bis 10 Millionen roter Blutzellen, (Hb 65—85°, einmal 108°), 10 000—44 000 weiße Zellen, einmal 78 000. Wa.R. 1:52—511. Neutrophile Leukocyten 55—93%, eosinophile Leukocyten 0,1—6%, Monocyten 0,7—10%, Myelocyten 0,1—6%, Myeloblasten 0,3—4%, Lymphocyten 1,7—39%.

Als Beispiel *lymphatischer Leukämie* stellte WIRTH folgenden Befund fest: Rote Blutzellen 5,302 000, darunter 90 Normoblasten. Hb 59° SAHLI, weiße Blutzellen 18850. Weiße zu roten 1:282. Neutrophile Leukocyten 59%, eosinophile Leukocyten 1%. Lymphocyten 34%. Lymphoblasten 4,0%. Monocyten 2,5%. Einen Fall von *Pseudoleukämie* beobachtete WIRTH bei einem *Hunde*, welcher ein sehr großes Nierencarcinom in sich trug und ein Blutbild wie bei myeloischer Leukämie aufwies, nämlich unter 20 000 weißen Blutzellen 91,2% polymorphkernige neutrophile Leukocyten, 3,2% Metamyelocyten, 0,73% Myeloblasten, 0,24% eosinophile Leukocyten, 0,73% Monocyten, 3,66% Lymphocyten, 0,24% Plasmazellen.

Beim *Rinde* ist die *lymphatische Leukämie* die häufigere Form; diese scheint überhaupt bei den Haustieren (mit Ausnahme des Hundes) in Gegensatz zum Menschen das Häufigere zu sein (WIRTH). Bei einem Rind fand ENDRES (zit. n. WIRTH) folgende Werte: Rote Blutzellen 2,992 000, weiße Blutzellen 159 000, Wa.R. 1:19, jugendliche Lymphocyten 98,2%, neutrophile Leukocyten 1,8% (einige Metamyelocyten), vereinzelte eosinophile Leukocyten.

DU TOIT hat eine Tabelle über die Blutbilder von 30 Rindern aus einem

Bestände, in welchem die Krankheit bei einer Mehrzahl aufgetreten war ($\frac{1}{3}$ des Bestandes) veröffentlicht. Die Zählungen ergaben bei offenbar erkrankten Tieren Lymphocyten bis 93%, Monocyten bis 29%, neutrophile Leukocyten bis 49%, eosinophile Leukocyten bis 23%, Mastzellen bis 4%.

Über eine Kuh mit Lymphocytomatose gab DU TOIT folgende Zahlen an: Weiße Blutzellen 47000, darunter Lymphocyten 89% (jugendliche von Riederformen), neutrophile Leukocyten 8,5%, Metamyelocyten 2%, eosinophile Leukocyten 0,5%.

Bei einer akuten lymphatischen *Leukämie* des *Pferdes* im aleukämischen Stadium fand HABERSANG Rote Blutzellen 1,058000—970000, darunter 60 bis 70 Normoblasten, Hb 12° SAHLI, weiße Blutzellen 6000—7000, Lymphocyten 85% (darunter 25% lymphoide Zellen), Monocyten 4%, eosinophile Leukocyten 1%, neutrophile Leukocyten 10%. Bei einem an *aleukämischer Hyperplasie* der *Lymphknoten* erkrankten *Kalbe* stellten UDALL und OLAFSON fest: Hämoglobin 75 (TALLQUIST). Weiße Blutzellen 6500, hiervon 23% neutrophile, 1% eosinophile, 4% basophile Leukocyten, 55% Lymphocyten, 17% Monocyten.

Pathologische Anatomie.

Sowohl die Lymphoblastosen wie die Myeloblastosen sind gekennzeichnet durch eine sehr auffallende *geschwulstähnliche Vergrößerung der Lymphknoten* des Körpers, manchmal nur einzelner Gruppen, meistens aber aller, so daß überall, wo unter der Haut und zwischen den Muskeln solche vorhanden sind, ferner in der Brust-, Bauch- und Beckenhöhle die Lymphknoten in ihrer Zusammenlagerung mächtig vergrößerte Pakete bilden. Jeder einzelne Lymphknoten ist auf das Doppelte oder Vielfache vergrößert, unter Beibehaltung seiner glatten abgerundeten Form gegen den benachbarten abgegrenzt. Die zusammengelagerten Pakete können mehrere Kilo Gewicht erreichen. Auch die sonst kaum sichtbaren kleinsten in den Geweben verteilten Lymphknötchen vergrößern sich, so daß der Reichtum des Körpers an dieser Gewebsart sich dadurch offenbart. So kommt es, daß alsdann in den verschiedensten Organen teils knotige Geschwülste in Erscheinung treten, teils das lymphatische Wuchergewebe infiltrativ sich ausbreitet. Alle diese Gewebsmassen sind auf dem Durchschnitt speckig weiß, gleichmäßig markig, zeigen oft aber auch verwaschen blutigrote, von Hyperämie oder Blutungen herrührende Flecke in der Mitte oder am Rande des weißen Gewebes. Manchmal sind abgegrenzte trüb gelbweiße nekrotische Stellen käsigen Aussehens darin. Meistens ist das Gewebe elastisch weich und auf der Schnittfläche vorquellend. Doch gibt es auch derb elastische, zäh schneidbare Knoten.

Bei jungen Tieren wird auch die *Thymusdrüse* von starker Hyperplasie betroffen.

Außer der Lymphknotenvergrößerung findet sich zumeist auch eine hochgradige *Vergrößerung der Milz* vor, bedingt durch Massenzunahme ihres lymphatischen Gewebes. Diese erstreckt sich entweder gleichmäßig auf die ganze Milzpulpa (pulpöse Hyperplasie), wodurch das Organ bei glatter Beschaffenheit der Kapsel prall aufgeschwollen, an den Rändern abgerundet erscheint und auf Durchschnitten eine vorquellende rotgraue himbeerfarbige, mettwurstähnliche Pulpa zeigt, welche die Milzfollikel verdeckt. Dabei können subkapsuläre

Blutungen und Berstungen der Milzkapsel mit tödlicher Verblutung eintreten. Zum andern können auch die Milzfollikel gewuchert sein, als erbsengroße, weißmarkige Knötchen die gleichfalls geschwollene Milzpulpa durchspicken (Hyperplasia follicularis). Ferner kommen auch so mächtige Lymphomwucherungen in der geschwollenen Milz vor, daß nuß- bis apfelgroße Knoten von markweißer Beschaffenheit das Organ durchsetzen. Nicht selten sind dabei blutleere gelbe Nekroseherde eingesprengt. Solche Milzen erreichen bei den großen Haustieren Ausmaße bis zu 1 m Länge, $\frac{1}{2}$ m Breite und 10—15 cm Dicke, bei den kleinen Haustieren Vergrößerungen auf das 6—8fache. Dementsprechend ist auch das Gewicht vermehrt. Man hat beim Pferd Milzgewichte von 20—49 kg (normal $\frac{1}{2}$ — $\frac{3}{4}$ kg), beim Rind bis 20 kg, beim Schwein 3—5 kg (normal höchstens 200 g), beim Hund (normal durchschnittlich 50 g) $\frac{1}{2}$ —3 kg schwere Milzen angetroffen.

Zuweilen ist aber die Milz, obgleich alle übrigen Lymphknoten hyperplastisch sind, ohne wesentliche Schwellung.

Beim Rinde wird oft auch das *Herz* von der Wucherung durchsetzt. Diese bildet darin knollige, glatte, speckigweiße Geschwulstmassen, die meist von der Vorkammer ausgehen, nach DOBBERSTEIN (mündliche Mitteilung) entlang des Reizleitungssystem sich entwickelnd, und die jeweils in Faustgröße in die Höhlung einragen. Andererseits breitet sich die speckige Wucherung auch flächenhaft unter dem Endokard aus und in weißen Zügen in das Herzfleisch hinein.

An der Erkrankung beteiligt sich weiter häufig die *Leber* und zwar ebenfalls durch beträchtliche Umfangsvermehrung, welche auf einer im Zwischenläppchengewebe sich ausbreitenden Wucherung lymphatischen Gewebes beruht. Dieselbe pflegt in diffuser Form zu erfolgen, so daß das ganze Organ gleichmäßig vergrößert aussieht, die Lappenränder abgestumpft erscheinen. Die Leberfarbe wird hellbraun, graubräunlich bis weißlichgrau; besonders zwischen den Läppchen wird das lymphatische Gewebe in weißlicher netzartiger Zeichnung und Sprekelung bemerkbar. Zuweilen entwickelt sich das weiße markige Wuchergewebe in Knötchen oder Knotenform, so daß erbsen- bis nußgroße Herde verstreut oder zusammenfließend die Leber durchsetzen.

Auch die *Nieren* werden häufig zum Sitze lymphatischer Gewebswucherung. Besonders beim Schwein und Rind entwickelt sich gleichfalls dieses entweder in infiltrierter oder in knotiger Form. Bei Infiltration werden beide Nieren mächtig vergrößert, verbreitert, verdickt und bekommen eine bunt gesprenkelte, gestreifte Zeichnung, indem rote Blutungsflecke zahlreich verstreut das weißrötlich oder graurötlich verfärbte Nierenparenchym durchsetzen (Verwechslung mit Nierenentzündung wird durch den Zustand der Hyperplasie der am Nierenhilus liegenden Lymphknoten und der übrigen Lymphknoten, sowie der Milz und Leberinfiltration vermieden). Bei der knotigen Form sind im braunen Nierengewebe oder gleichzeitig grauweiß infiltrierten Nierenparenchym nußgroße, speckige, glatte, weiße, geschwulstähnliche Herde, welche buckelig über die Oberfläche hervortreten, vorhanden.

In der Schleimhaut und Wand der *Harnblase* habe ich bei Rindern Lymphoblastomatose in großer knolliger Wucherform angetroffen.

NIEBERLE und FOGELIN fanden auch bei Rindern den *Tragsack* oft beteiligt, auch in zweierlei Form, entweder als gleichmäßige faltige wulstige Verdickung der ganzen Schleimhaut, wobei auch geschwürige Stellen sich

ausbilden können oder in knotiger Form, die zu bedeutender Verunstaltung des Tragsackes führen kann. Beide Hörner und der Muttermund können speckige abgegrenzte Verdickungen der Wand und Schleimhaut zeigen; auch in der Scheide kann solches vorliegen. Sogar im *Euter* können auf Durchschnitten zahlreiche beetartig vortretende, weißliche knotige Herde oft in Faustgröße vorhanden sein.

Zuweilen bestehen auch im *Rachen* und an den *Vormägen* in und unter der Schleimhaut lymphomatöse und myeloische Veränderungen, erkennbar als beetartige flächenhafte oder knotige Verdickungen. Ferner ist namentlich der *Labmagen* oft Sitz solcher Infiltration, so daß die Labmagenfalten und Schleimhautfalten plumpe Wülste bilden, auf Durchschnitten eine speckige grauweiße oft mehrere Zentimeter dicke Beschaffenheit haben und auf der Oberfläche geschwürige Zerfallsstellen bekommen. Desgleichen stellt sich die Wucherung jeweils auch am *Darme*, besonders am Mastdarme ein, der alsdann in ein plumpe starres Rohr umgewandelt wird, welches den Umfang eines Oberschenkels vom Menschen erlangen kann. Die Darmschleimhaut ist dabei buckelig aufgetrieben, voller Höcker und Wülste von 3—5 cm Dicke, weil eine speckig markige Gewebsmasse in und unter der Schleimhaut und in der Wand lagert. Die Oberfläche der Schleimhaut erfährt Blutungen und stellenweise einen Zerfall, so daß schmutziggraue und schwärzliche, trocken bröckelige Herde oder scharf berandete Geschwüre von Zehnpfenniggröße bis zu Handbreite zu sehen sind. COHRS rechnete auch manche in der *Zunge* des Rindes vorkommende, einem Fibrom ähnliche harte abgegrenzte Verdickungen teilweise der Lymphocytomatose zu.

Das *Knochenmark*, welches bei Leukosen des Menschen stets erhebliche Veränderungen aufzuzeigen pflegt (Blutungen, rote und graurote Färbung bei lymphatischer Hyperplasie, graugelbe, graugrünliche eiterähnliche Beschaffenheit bei myeloischer Hyperplasie) ist bei Lymphomatosen und Leukämien der Säugetiere makroskopisch oft ohne besondere Kennmale, andererseits trifft man auch eine fleckige Zeichnung, nämlich rote Herde im gelben Marke, milchrahmähnliche, weißgelbliche, weiche Herde neben dem grauen, graurötlichen Mark (bei Kälbern). Indes sind mikroskopisch, je nachdem eine lymphatische oder eine myeloische Hyperplasie vorliegt, Veränderungen zu finden.

Auch *Muskeln* sind manchmal ganz durchspickt von der Lymphomwucherung, die entweder in hanfkorn- bis erbsenkleinen, speckigen, weißen Knötchen oder noch größeren Knoten darinstecken oder weißliche bis graurötliche Streifenzüge zwischen den Fleischbündeln bilden; bei dichter Infiltration zwischen den Muskelfasern, die unter der Druckwirkung schwinden, werden handbreite Fleischteile blaß, graurötlich verfärbt. Die Wucherung besteht aus Lymphocyten und Lymphoblasten; wenn myeloische Zellen, namentlich eosinophile gekörnte Zellen gewuchert sind, nimmt das Fleisch einen grünlichen Farbton an; bei chronischer Myelose tritt auch eine bindegewebige Verhärtung hinzu (NIEBERLE, COHRS).

Das knotige und das diffuse Wuchergewebe liegt oft so in der Tiefe des Fleisches versteckt, daß es erst bei Zerlegung der Fleischstücke im Geschäft des Schlächters zum Vorschein kommt und zu Beanstandungen Anlaß gibt (NIEBERLE).

Für das bloße Auge zeigt das *Blut* gewöhnlich keine auffallende Veränderung, es ist oft ganz leuchtend rot geronnen, andererseits blaß, die Hände nur schwach rotfärbend, zuweilen, namentlich in der Milzvene schmierig trüb, wie mit Milch gemischt, eiterähnlich; FOLKE-HENSCHEN sah einmal bei einem Pferde das Blut im Aussehen von Creolinmilch, HUTYRA sogar schokoladebraunes Blut.

Als *Chlorome* werden, wie erwähnt, diejenigen lymphatischen bzw. meist myeloischen Gewebswucherungen bezeichnet, welche durch eine *blaßgrünlich verwaschene Färbung* grauweißer Grundmasse auffallen; sie entwickeln sich ebenfalls als abgegrenztes, knotiges oder als infiltrativ diffuses Gewebe an inneren Organen (Nieren, Leber, Milz) und besonders am Periost der Wirbelknochen und Rippen angelagert, wie auch im Knochenmark. Bisher wurden die Chlorome vorwiegend bei Schlachtschweinen angetroffen, vereinzelt auch beim Kalbe und Rind (WEAVER, CLAUSSEN, NIEBERLE, eigene Beobachtung).

Die früher als *HODGKINSche Krankheit*, jetzt als *infektiöses Granulom*, *Lymphogranulom* bezeichnete Krankheit ist nach WIRTH bislang nicht sicher bei Haustieren festgestellt.

Histologisches.

Als Gewebsveränderung tritt bei lymphatischer sowie bei myeloischer Leukämie im allgemeinen eine überaus starke Durchsetzung des Organgewebes mit Weißzellen vor Augen; die Zellen gleichen bald mehr dem Typus der Leukocyten, bald mehr dem der Lymphocyten und ihrer Stammzellen und werden deshalb als *lymphoide* und als *myeloide Zellen* bezeichnet.

Nach den Untersuchungen von NIEBERLE und DOBBERSTEIN sind dies Abkömmlinge des retikuloendothelialen Systems, Zellen der Adventitia der Gefäße, welche wuchernd einen Mantel um die Gefäße bilden, zwischen die Gefäßmuskelfasern hindurchwachsen, ferner auch vom subendothelialen Mesenchym ausgehend sich unter dem Endothel ausbreiten. NIEBERLE sah in den Milzvenen ganze Polster dieser Zellen halbkugelförmig, flachhügelig oder fingerförmig in die Gefäßlichtung eingewachsen, manchmal diese ganz verstopfend. Es ist bekannt, daß zu embryonaler Zeit nicht bloß in den Knochen, sondern auch in der Milz, in der Leber und in den Lymphknoten myeloisches Gewebe sich vorfindet (VAN DE STRICHT, NATHAN LARRIER) und daß unter der Einwirkung verschiedener Reize auch außerhalb der Knochen aus indifferenten „myelopotenten“ Mesenchymzellen myeloische Zellen hervorgehen können, sogar eine Umwandlung zu markhaltigem Knochengewebe im Unterhautzellgewebe nach Einspritzung von Kalksalzen, in der Niere nach Unterbindung der Nierengefäßäste stattfinden kann (SACERDOTTI und FRATTIN, ANNOVAZZI, BRUNI).

Für die Lymphocyten, denen eine mannigfaltige Umwandlungsfähigkeit zuerkannt ist (MAXIMOW, BRUNI) sind überall Keimlager vorhanden. Deshalb begegnet man bei den lymphatischen und myeloischen Hyperplasien und Infiltrationen allen möglichen Vorstufen und Übergangsformen, wie auch ausgereiften Weißzellen beiderlei Herkunft jeweils die Leukocytenreihe, jeweils die Lymphocytenreihe vorwaltend.

Ausstriche der Organgewebe werden zweckmäßig nach PAPPENHEIMSCHEM panoptischer Färbung behandelt; für *Gewebschnitte* hat WIRTH die Härtung in MÜLLERSCHER FLÜSSIGKEIT (mindestens 4 Wochen bis 2 Monate) empfohlen, weil dabei die Zellen nicht schrumpfen, sondern gut erhalten bleiben und bei Hämatoxylin-Eosinfärbung gute Bilder von Kern und Plasma sich ergeben. Auch fand WIRTH, daß die Bilder bei Zelloidinschnitten

besser sind als in Paraffinschnitten, Triacidfärbung mit Methylenblaugegenfärbung, die PAPPENHEIMSCHE und ASSMANNSCHE Färbung weniger geeignet ist.

An den *Lymphknoten* ist die normale Struktur durch die darüber gelagerten Lymphoidzellen untergegangen, verdeckt und verwischt, eine Unterscheidung von Rinde, Mark, Sinus und Keimzentren nicht mehr möglich. Wo anämisch nekrotisierte Stellen vorhanden sind, finden sich Thrombosen und zerfallene Zellen; der Rand der abgestorbenen Herde zeigt nach NIEBERLE einen Fettkörnchenring und demarkierende Granulation. In der *Milz* sind die Lymphknötchen (Follikel) vergrößert, lediglich aus Lymphocyten (mit negativer Oxydasereaktion, hellem Kern, undeutlichem Protoplasmasaum) aufgebaut, das Pulpagewebe gleichmäßig damit erfüllt, auch die Milzkapsel mit diesen Zellen dicht durchsetzt. Die Lymphzellen zeigen Mitosen. Vereinzelt sind auch oxydasepositive neutrophile Myelo- und Leukocyten im Gewebe.

Das *Knochenmark* ist in eine Lymphocytenmasse umgewandelt, sein myeloisches Gewebe verdrängt. In der *Leber*, den *Nieren*, am *Tragsack* und *Herzen* sind entsprechend dem infiltrativen Zustande streifige und bandartige Züge der lymphatischen Zellenmasse in scharfer Abgrenzung im Zwischengewebe der Drüsenteile (Leberläppchen, Nierenkanälchen, Uterindrüsen und Herzmuskelfasern) eingeschoben und diese zum Schwunde gebracht, zusammengedrückt.

Bei der myeloischen Form besteht am Knochenmarke umgekehrt eine Hyperplasie des myeloischen Gewebes und sind in den Lymphknoten und Organinfiltraten Myeloblasten, Myelocyten, Leukocyten, besonders eosinophile anzutreffen, wobei die Anwesenheit von Riesenzellen, welche WIRTH beobachtete, namentlich auffällt.

Die *Prognose* ist schlecht. Der Zustand wird durch Arzneibehandlung (Arsenik, Eisen, Chinin, Neosalvarsan) wenig geändert. WIRTH sah bei Arsazetinbehandlung eine rasche Verkleinerung der Lymphknoten um die Hälfte eintreten, indes kam es zu einer solchen Erweichung vieler Lymphknoten, daß die Tiere starben. Nur mit Röntgenbestrahlungen hatte WIRTH bei Hunden einigen Erfolg.

Die

Ursache der Leukämien und Lympho-Myeloblastosen

ist noch völlig unbekannt. Es müssen Reizstoffe auf die Keimlager der Weißzellen einwirken, welche deren Vermehrung anregen; ob es sich dabei um einen oder mehrere bestimmte Infektionserreger handelt oder bloß um eine Folgeerscheinung irgendwelcher bakterieller Erkrankung septischer Natur mit toxischer Reizwirkung, ist offene Frage. WIRTH hat in zwei Fällen beim Hunde Eiterungsherde (Absceß am Halse, Pyometra) gesehen, die vielleicht den Ausgangsort eines septischen Einflusses bildeten, welcher letzterem beim Menschen eine ätiologische Rolle zur Leukämie zugesprochen wird. Unter den Bakterien, die in den Geweben leukämischer Tiere angetroffen wurden, war bislang keine Art zu finden, mit welcher die Krankheit hätte erzeugt werden können, sondern es waren nur übergewanderte Saprophyten. Beim Menschen wurden jeweils Traumen in einen Zusammenhang mit Leukämien gebracht; bezüglich eines Falles vom Pferd wird von WIRTH erwähnt, daß das Pferd 3 Wochen nach einem beim Eisenbahntransport erlittenen Sturz an Leukämie erkrankte. *Infektions-*

versuche sind bislang erfolglos gewesen. WIRTH hat wiederholt solche vergeblich ausgeführt, unter anderem einmal durch Einspritzung von Lymphknotenbrei in die Milz eines Schäferhundes, der aber bei 3monatiger Beobachtung nicht erkrankte und auch bei der Sektion keine Veränderungen vorwies. Ich habe mehrere Kilo bedeutend hyperplastischer Lymphknoten, Milzen und Lebern von Schlachtschweinen in frischem, rohem Zustande an Ferkeln verfüttert, ohne eine Erkrankung zu erzielen. KNUTH und VOLKMANN versuchten durch Fütterung, subcutane, intravenöse und intraperitoneale Verimpfung von Blut, Milch, Harn, Lymphknotensaft und -brei, Nierensaft und anderem kranker Rinder auf gesunde Kälber und Jungrinder eine Übertragung. Nach diesen Impfungen trat eine Vermehrung der Leukocyten um das Zwei- bis Dreifache ihrer normalen Zahl ein und auch ein etwas erhöhter Lymphocytenwert. Der Zustand aber verlor sich bald wieder und der Lymphocytenwert war, wie DU TOIT feststellte, nicht ungewöhnlich, sondern ist bei Kälbern des betreffenden Alters normal. DU TOIT wiederholte den Versuch mit breiigen Aufschwemmungen gesunder Lymphknoten des Rindes durch intravenöse Einspritzung (10—20 ccm) an 2 Jungrinder. Daraufhin trat eine ausgesprochene neutrophile Leukocytose ein und zwar schon am Tage nach der ersten Einspritzung auf das Dreifache des normalen Wertes. Auch hier bildete sich die Leukocytose bald wieder zurück und das Versuchsergebnis läßt sich nicht auf eine spezifische Wirkung beziehen, sondern ähnliches kann durch allerlei Stoffe, z. B. Bakterienaufschwemmungen, welche eine Reizwirkung auf die blutbildenden Organe ausüben, zustande kommen.

Einzig gelungen sind *Übertragungen einer leukämischen Lymphomatose* von *Meerschweinchen* auf die gleiche Tierart, über welche Versuche SNIJDERS, TIO TJWAN GIES, MIGUES berichteten. Hier handelte es sich aber nicht um eine Mikrobeninfektion, sondern um eine *Gewebszellenpflanzung*, welche den Transplantationen der Carcinom- und Sarkomgeschwülste gleichzusetzen ist. Zu SNIJDERS Versuchsreihen bildete ein spontan eingegangenes ostindisches Meerschweinchen, welches eine großzellige leukämische Lymphomatose darbot, das Ausgangsmaterial. Organemulsionen (Lymphknoten, Milz, Leber, Knochenmark) desselben in Breiform erzeugten besonders bei intraperitonealer Einspritzung leukämische und jeweils aleukämische Lymphknotenhyperplasie infiltrativ und bis zu Geschwulstbildungen. Die Impfausbeute war sehr groß, sie betrug etwa 90%; bei Nachprüfungen, welche DE HAAN anstellte, indes nur 20%. Die Übertragungen gelangen aber nur mit lebenden Zellen, nicht mit Emulsionen zerriebener und nicht mit zellfreien Filtraten. Von den bekannten transplantablen Lymphosarcomen unterschied sich diese Meerschweinchenerkrankung dadurch, daß die Impfung in der Regel keine örtliche Wucherung an der Impfstelle entstehen ließ, sondern die überpflanzten Zellen, durch das Blut und den Säftestrom den Blutbildungsstätten zugeführt, ließen erst von diesen aus die Reaktion zustande kommen.

Der Gedanke, daß die lymphatischen Wucherungen allenfalls auf einer *atypischen Tuberkulose* beruhen könnten, wie sie durch die Ultravirusform des Tuberkuloseerregers als Lymphknotenhyperplasie ohne Verkäsung bei Meerschweinchen erzeugt wird (FONTES, CALMETTE und VALTIS) liegt fern, weil die Impfversuche mit den Lymphknoten der Rinder keine Erkrankung bedingten.

Dagegen scheinen Zusammenhänge mit starker Eiweißernährung zu bestehen, worüber DOBBERSTEIN (mündliche Mitteilung) Beobachtungen gemacht hat.

Von DE JONG wurde ein leukämischer Zustand schon bei einem 5 Wochen alten Kalbe gesehen (30000 Weißzellen auf 4 Millionen rote, 1 kg schwere Milz, das Knochenmark und die Lymphknoten ohne Veränderung); es machte dies den Eindruck angeborenen Zustandes, kann aber auch Folge einer durch Nabelinfektion entstandenen Milzentzündung gedeutet werden.

Literatur.

Die Lehrbücher der Pathologie der Haustiere von FRÖHNER-ZWICK (Stuttgart: Ferdinand Enke), HUTYRA u. MAREK (Jena: Gustav Fischer), der pathologischen Anatomie von KITZ (Stuttgart: Ferdinand Enke), JOEST, NIEBERLE und COHRS (Jena: Gustav Fischer), LUND (Hannover: Schaper), BALL (Paris: Vigot Frères).

BRUNI: Profilassi 2. Mailand 1929.

KNUTH u. VOLKMANN: Z. Inf.krh. d. Haustiere 1916.

NIEBERLE: Festschrift BAUM 1930. (Hannover: Schaper).

TOIT, JOH. DU: Diss. Berlin 1916. Z. Inf.krh. d. Haustiere; Arch. Tierheilk. 1917.

UDALL and OLAFSON: The Cornell Veterinarian, Vol. 20, 1930.

WIRTH (1): Encyclopädie der Tierheilkunde und Tierzucht, Lief. 29. (Berlin u. Wien: Urban & Schwarzenberg.)

— (2): Mh. Tierheilk. 31 (1920), Festschrift FRÖHNER 1928. (Stuttgart: Ferdinand Enke.)

IV. Experimentelle und epidemiologische Grundlagen der aktiven Schutzimpfung gegen Tuberkulose¹.

Von

ERWIN BERGER-Basel.

Inhalt.

	Seite
Einleitung	43
A. Die experimentellen Beweise der Lehre von der Tuberkuloseimmunität (Resistenz gegen tuberkulöse Infektion); Prüfung der Argumente auf ihre Beweisfähigkeit	44
1. Der KOCHSche Grundversuch	44
2. Versuche über die Resistenzerzeugung gegen die Superinfektion mit Tuberkelbacillen bei Kaninchen, Ziegen und Affen	46
3. Läßt sich ein Schutz durch intratracheale Vorbehandlung gegen eine aerogene Nachinfektion mit Tuberkelbacillen erzeugen?	47
4. Ist die experimentell nachgewiesene Tuberkuloseresistenz als eine immun-spezifische Reaktionsweise des Organismus zu deuten?	50
5. Ist die Tuberkuloseresistenz als <i>echte aktive Immunität</i> oder als <i>Infektionsimmunität</i> aufzufassen?	52
B. Die epidemiologischen Unterlagen für die Annahme der Existenz einer erwerb-baren spezifischen Tuberkuloseimmunität und ihre unzulängliche Beweis-fähigkeit	56
C. Die Beziehungen zwischen Tuberkuloseresistenz und Tuberkulinreaktion	59
1. Darf die Tuberkulinprobe als eine spezifische Immunitätsreaktion bezeichnet werden?	59
2. Ist eine Tuberkulinempfindlichkeit als Voraussetzung für die Ausbildung des Impfschutzes gegen eine tuberkulöse Infektion zu fordern?	63
D. Welche Konsequenzen ergeben sich aus den Ergebnissen des Experimentes für die praktische Durchführung und Aussichten einer Tuberkuloseschutzimpfung?	66
1. Die Abhängigkeit des Impfschutzes von der Stärke der bestehenden Infektion	66
2. Vaccination mit lebenden oder toten Tuberkelbacillen?	68
3. Schützen die Impfungen auch gegen eine tuberkulöse Infektion unter natür-lichen Verhältnissen?	69
E. Die experimentellen Untersuchungen über Schutzimpfung gegen tuberkulöse In-fektion nach Vorbehandlung	70
1. Mit abgetöteten Tuberkelbacillen	70
2. Mit lebenden Tuberkelbacillen	74
a) Mit vollvirulenten Bacillen	74
b) Mit „avirulenten“ Bacillen (ausgenommen BCG)	74
α) Infektion mit artfremden Tuberkelbacillen	75
β) Infektion mit künstlich abgeschwächten Tuberkelbacillen	76
F. Die verschiedenen Schutzimpfungsverfahren mit lebenden avirulenten Tuberkel-bacillen gegen die Rindertuberkulose	76
G. Immunisierungsversuche beim Menschen	80
a) Mit toten Tuberkelbacillen	80
b) Mit lebenden Tuberkelbacillen	80

¹ Aus dem Hygien. Institut der Universität Basel.

	Seite
Das BCG-Verfahren. Die Angaben CALMETTES und Mitarbeiter	81
1. Befunde, nach denen der BCG-Stamm nicht avirulent ist, bzw. wieder virulent werden kann	82
2. Befunde anderer Autoren über die sehr geringe Virulenz des BCG	86
3. Die Befunde PETROFFS einerseits sowie die von DREYER und VOLLUM über die Aufspaltung des BCG-Stammes in apathogene und virulente Varianten	93
4. Was ergibt sich aus der Gesamtheit der Tierversuche für die Beurteilung der Pathogenitätsfrage des BCG?	96
5. Die Tuberkulinreaktion bei den mit dem BCG-Stamm geimpften Tieren nach parenteraler und oraler Applikation	96
6. Die Prüfung des BCG auf seine Schutzwirkung im Tierversuch bei kleinen Laboratoriumstieren	98
7. Immunisierungsversuche an Affen und Rindern mit BCG	102
8. Ist das CALMETTESche Vaccin für den Menschen unschädlich? Befunde nach oraler Vaccination. Die Impfschädigungen in Lübeck. Befunde nach parenteraler Applikation des BCG	103
9. Das Verhalten der Tuberkulinreaktion bei den mit BCG geimpften Menschen	110
10. Schützt die Impfung mit BCG den Menschen gegen die Tuberkulose? Die Statistiken CALMETTES und anderer Autoren. Wirkung der parenteralen Vaccination des BCG	111
11. Untersuchungen über die Resorption von Tuberkelbacillen und des BCG nach oraler Einverleibung	117
12. Schluß	122
Literaturverzeichnis	123

Einleitung.

Im Mittelpunkt des medizinischen Interesses steht heute der Kampf gegen die Tuberkulose auf dem Wege der Schutzimpfung. In zahlreichen Publikationen bemühen sich die Autoren der verschiedenen Länder an Hand von Experimenten und kritischen Überlegungen zu dieser oder jener Methodik der Vaccination Stellung zu nehmen; zu wiederholten Malen ist auf medizinischen Kongressen das Problem der Tuberkuloseschutzimpfung angeschnitten oder gar an die Spitze der Verhandlungsthemen gestellt worden. Insbesondere ist es das Verfahren von CALMETTE, über dessen Wert ein brennender Streit unter den Vertretern der medizinischen und tierärztlichen Disziplinen entstanden ist. Auf der einen Seite wird die Impfung aller Neugeborenen empfohlen und auch bereits, wie in Frankreich, in größtem Maßstabe durchgeführt; andere namhafte Autoren wiederum wollen die Vaccination nur für tuberkulosegefährdete Kinder reserviert wissen, und schließlich gibt es angesehene Ärzte und Epidemiologen, die nicht nur eine abwartende Stellung einnehmen, sondern ein Verbot der Vaccination nach CALMETTE bis auf weiteres für angebracht halten.

Die Diskussion über die Zulässigkeit der Impfverfahren gegen die Tuberkulose ließ ferner eine Reihe von Fragen akut werden, von deren Beantwortung die Stellungnahme zu dem Vaccinationsproblem der Tuberkulose mitentschieden wird. „Kann man aus den epidemiologischen Verhältnissen der Tuberkulose bzw. aus der relativen Resistenz von Bevölkerungen gegen diese Krankheit die Existenz einer erwerbbaeren Immunität ableiten“? Welche sicheren Unterlagen besitzen wir überhaupt für die Annahme des Bestehens einer Tuberkuloseimmunität“? Ist das Auftreten der Tuberkulinempfindlichkeit unbedingte Voraussetzung für die Entwicklung einer Tuberkuloseimmunität oder kann hier von einem Zusammenhang keine Rede sein“? — Dies alles sind Fragen,

die gewiß schon seit längerer Zeit erörtert wurden, die aber erst durch die jüngeren Auseinandersetzungen über die Möglichkeit einer Tuberkuloseschutzimpfung an wesentlicher Bedeutung gewonnen und in ausgedehnten Studien entsprechende Bearbeitung erfahren haben. Über das Ergebnis der Untersuchungen liegt nunmehr ein umfangreiches Material vor, welches bisher noch keine zusammenfassende Darstellung gefunden hat. Wohl sind wir im Besitze von ausgezeichneten Referaten über Einzelfragen aus dem Gebiete der Tuberkuloseimmunität, doch fehlt nicht nur in der deutschsprachigen, sondern auch in der ausländischen Literatur eine Übersicht, in der sowohl die Prämissen wie die letzten Resultate der Tuberkuloseschutzimpfungsverfahren einer Besprechung und Analyse unterzogen wurden. Diese Lücke auszufüllen ist Zweck folgender Ausführungen.

Gibt es eine erworbene Immunität gegen die Tuberkulose?

Diese Frage ist bekanntlich von keinem geringeren als von ROBERT KOCH geprüft und in positivem Sinne beantwortet worden. Von weiteren namhaften Autoren, die zu dem gleichen Ergebnis kamen, seien hier nur E. v. BEHRING sowie RÖMER und HAMBURGER genannt, welche die Angaben KOCHS bestätigten und in mancher Hinsicht vertieften. Besonders war es P. RÖMER, der in großangelegten Versuchsserien die genaueren Bedingungen studierte, unter denen sich die Resistenz gegen eine tuberkulöse Infektion entwickelt bzw. nachweisen läßt. Dieser Forscher führte zu den experimentellen Belegen als weiteres Argument *epidemiologische* Beobachtungen an, die auch heute noch in Verbindung mit den Tierversuchen die wichtigsten Fundamente für die Annahme der Existenz einer erwerbbaaren Tuberkuloseimmunität bilden. Alle späteren experimentellen und epidemiologischen Untersuchungen fußen auf den namentlich von KOCH und RÖMER gewonnenen Resultaten, welche stets die wichtigsten Stützpunkte in der Lehre der Tuberkuloseimmunität bleiben werden. Die überragende Bedeutung ihrer Forschungen erfährt auch keine Beeinträchtigung durch den Umstand, daß man sich den Folgerungen, welche die Autoren vor 20—30 Jahren aus ihren Versuchen gezogen haben, heute nicht mehr unbedingt anschließen wird. Und wenn wir im folgenden die Unterlagen prüfen, welche man als Beweis für die Existenz einer Tuberkuloseimmunität anführt, und dabei nicht mehr alle vorgebrachten Argumente gelten lassen, so verkennen wir gleichwohl, wie betont sei, nicht, daß überhaupt erst durch die Arbeiten von KOCH und seinen Nachfolgern die Inangriffnahme der Frage nach der Tuberkuloseimmunität ermöglicht wurde.

A. Die experimentellen Unterlagen der Lehre der Tuberkuloseimmunität (Resistenz gegen tuberkulöse Infektion), Prüfung ihrer Beweisfähigkeit.

1. Der KOCHSche Grundversuch.

„Wenn man ein gesundes Meerschweinchen mit einer Reinkultur von Tuberkelbacillen impft, dann verklebt in der Regel die Impfstelle und scheint in den ersten Tagen zu verheilen; erst im Laufe von 10—14 Tagen entsteht ein hartes Knötchen, welches bald aufbricht und bis zum Tode des Tieres eine ulzerierende Stelle bildet. Aber ganz anders verhält es sich, wenn ein bereits tuberkulös erkranktes Meerschweinchen geimpft wird. Am besten

eignen sich hierzu Tiere, welche 4—6 Wochen vorher erfolgreich geimpft wurden. Bei einem solchen Tier verklebt die kleine Impfwunde auch anfangs, aber es bildet sich kein Knötchen, sondern schon am nächsten oder zweiten Tage tritt eine eigentümliche Veränderung in der Impfstelle ein. Dieselbe wird hart und nimmt eine dunklere Färbung an, und zwar beschränkt sich dies nicht allein auf die Impfstelle selbst, sondern breitet sich auf die Umgebung bis zu einem Durchmesser von 0,5—1 cm aus. An den nächsten Tagen stellt sich dann immer deutlicher heraus, daß die so veränderte Haut nekrotisch ist, sie wird schließlich abgestoßen und es bleibt eine Ulceration zurück, welche gewöhnlich schnell und dauernd heilt, ohne daß die benachbarten Lymphdrüsen infiziert werden. Die verimpften Tuberkelbacillen wirken also ganz anders auf die Haut eines gesunden, als auf diejenige eines tuberkulösen Meerschweinchens.“

Aus der Wiedergabe dieser im Jahre 1901 von ROBERT KOCH berichteten Untersuchungsergebnisse geht hervor, daß ein tuberkulös infiziertes Meerschweinchen imstande ist, eine zweite tuberkulöse Infektion abzuwehren; die tuberkulöse Infektion ist es also, welche nach diesen Befunden die Entstehung der Tuberkuloseimmunität bedingt.

Die KOCHSche Mitteilung stand zunächst in Widerspruch mit den Ergebnissen anderer Autoren, die sich vergeblich um die Erzeugung einer Resistenz tuberkulöser Meerschweinchen gegen eine Superinfektion bemüht hatten.

Schon im Jahre 1883 hatte FALK ohne Erfolg versucht, Meerschweinchen, die mit tuberkelbacillenhaltigem Material infiziert waren, gegen eine spätere Infektion zu schützen; ebenso waren analoge Experimente von CHARLIN (1885) negativ ausgefallen.

Die erste Bestätigung der KOCHSchen Befunde erfolgte im Jahre 1897 durch BAUMGARTEN und seine Schüler CZAPLEWSKI und ROLOFF, die über Versuche an tuberkulösen Meerschweinchen Mitteilung machten, welche sich gegen eine Superinfektion mit Tuberkelbacillen refraktär verhielten¹. 1904 gelang es ferner unabhängig voneinander DELLA CELLA, DETRE-DEUTSCH und FEISTMANTEL, den KOCHSchen Grundversuch bei Meerschweinchen zu reproduzieren. Die letzten Zweifel an der Richtigkeit der KOCHSchen Ergebnisse wurden durch weitere Experimente von HAMBURGER (1909), LEWANDOWSKY, BAIL, RIST, KINDBERG und ROLLAND, DEBRÉ und BONNET, BESANCON et DE SERBONNES und vor allem durch P. RÖMER (1908) beseitigt, der in zahlreichen Studien die Voraussetzungen für das Gelingen des KOCHSchen Versuches erforschte und dem es auch gelang, die wahrscheinliche Ursache für die negativen Resultate der älteren Autoren festzustellen. RÖMER zeigte zunächst, daß sich die Resistenz der tuberkulösen Meerschweinchen erst nach Ablauf einer längeren Infektionsperiode ausbildet und nur bei Verwendung einer geringen Reinfektionsdosis nachweisbar ist. Wird letztere zu groß gewählt, so führt die Nachimpfung in gleicher Weise wie bei den Kontrollen zur generalisierten Tuberkulose.

¹ In dem ausgezeichneten Artikel von LÖWENSTEIN über Tuberkuloseimmunität im Handbuch der pathogenen Mikroorganismen von KOLLE, KRAUS, UHLENHUTH, Bd. 5, S. 784, 1928, steht vermerkt, daß BAUMGARTEN und seinen Schülern der Versuch *nicht* gelang, die Immunität zu demonstrieren. Als erster, der R. KOCH vollkommen bestätigte, wird DETRE-DEUTSCH genannt. Diese Aufzählung LÖWENSTEINS gibt aber die Verhältnisse unrichtig wieder. Wohl trifft es zu, daß BAUMGARTEN und seine Schüler bei der Verwendung von „Perlsuchtmaterial“ zu negativem Ergebnis kamen; andererseits findet sich aber in den Ausführungen BAUMGARTENS folgender Passus, der nicht anders als eine Bestätigung KOCHS aufgefaßt werden kann. „Einer besonderen Prüfung unterwarfen die Verf. die Frage nach dem Verlaufe einer *zweiten* Tuberkuloseimpfung. Beim *Meerschweinchen* wurde zuvörderst die Angabe KOCHS bestätigt, daß bei Verwendung von künstlich rein kultivierten Bacillen beim bereits allgemein tuberkulösen Tiere eine trockene Nekrose der zweiten Impfstelle eintritt mit Abstoßung und glatter Heilung.“

Als weitere Bestätigung der KOCHSchen Angaben können auch die Superinfektionsversuche IGERSHHEIMERS aufgefaßt werden, der bei der Prüfung auf Immunität die Tuberkelbacillen konjunktival, subkonjunktival oder corneal verimpfte und eine hochgradige bzw. absolute Resistenz bereits tuberkulöser Meerschweinchen gegen die tuberkulöse Infektion feststellte.

Auf versuchstechnische Einzelheiten, die zwecks Ausbildung und Nachweis eines Schutzeffektes durch die Vorbehandlung mit Tuberkelbacillen innezuhalten sind, kann hier noch nicht eingegangen werden; ebenso muß hinsichtlich der Schlüsse, die sich für die Praxis einer Tuberkuloseschutzimpfung aus dem Umstand ergeben, daß der KOCHSche Versuch am Meerschweinchen nur bei Beobachtung bestimmter Versuchsbedingungen gelingt, auf spätere Diskussionen (s. S. 66) verwiesen werden.

2. Versuche über Resistenzerzeugung gegen die Superinfektion mit Tuberkelbacillen bei Kaninchen, Ziegen und Affen.

Vorausgeschickt sei, daß die Zahl der Experimente an *Kaninchen* weit hinter der an Meerschweinchen zurückbleibt und daß die Technik der Versuche meist eine andere als bei *Meerschweinchen* war, da die Kontrollimpfungen seltener dermal, sondern am häufigsten an den Augen ausgeführt wurden. Der einzige Autor, der eine Übertragung des KOCHSchen Grundversuches auf Kaninchen in der Originalanordnung vorgenommen hat, dürfte BAUMGARTEN (l. c.) gewesen sein, der jedoch nur über negative Ergebnisse berichtete.

Zwar ist neuerdings von KALBFLEISCH als Superinfektionsstelle die Haut des Kaninchens gewählt worden, doch hat KALBFLEISCH mehr an Hand von histologischen Veränderungen der Impfstellen als durch Beobachtungen über die Propagation der tuberkulösen Prozesse die Immunitätsverhältnisse bei der experimentellen Kaninchentuberkulose zu analysieren gesucht (vgl. S. 50).

Daß sich tuberkulös infizierte Kaninchen gegen eine intraoculare Impfung mit Tuberkelbacillen resistent verhalten, ist zuerst von LÖWENSTEIN angegeben worden. Bei 3 subcutan vorbehandelten Kaninchen, die außerdem Tuberkulin erhalten hatten, blieb die Entwicklung einer Impftuberkulose aus, welche bei den nichtvorbehandelten Kaninchen 28 Tage nach der intraocularen Infektion festzustellen war. Spätere in gleicher Richtung angestellte Versuche LÖWENSTEINS, in denen kein Tuberkulin verabreicht wurde, haben jedoch weniger eindeutige Resultate ergeben.

SCHIECK fand, daß die 2. Impfung bei Kaninchen, die lokal an einem Auge infiziert waren, entweder gar nicht fing oder zu einer abgeschwächt verlaufenden Tuberkulose führte. Ähnliche Resultate will KRUSIUS erzielt haben; seinen Ausführungen ist zu entnehmen, daß tuberkulosefreie Tiere 27 Tage nach intraocularer Impfung schwerste klinische Veränderungen erkennen ließen, während bei den vorinfizierten Kaninchen erst am 60. Tage nach der Superinfektion vereinzelt Knötchen auftraten.

Weitere Versuche über die Immunität der Kaninchencornea sind von SCHNIEDER angestellt worden, über die aber in anderem Zusammenhang (S. 65) berichtet werden wird.

BIELING und SCHWARZ gelang es gleichfalls, bei Kaninchen, die intravenös bzw. intratestikulär mit bovinen oder humanen Tuberkelbacillen geimpft waren, einen deutlichen Vaccinationseffekt bei der intraocularen Reinfektion zu demonstrieren, der sich dadurch manifestierte, daß die Prüfungsinjektion schwere akute Lokalreaktionen auslöste, die aber allmählich abklangen und

schließlich nur geringe Residuen hinterließen, während bei den Kontrollen die Einspritzung der Tuberkelbacillen einen endgültigen Verlust der Augen zur Folge hatte.

Daneben haben die Autoren Experimente angestellt, in welchen den vorbehandelten Kaninchen *intratracheal* Tuberkelbacillen appliziert wurden mit dem Erfolg, daß ebenso wie bei der intraocularen Einspritzung des Materiales zwar starke örtliche Reaktionen auftraten, daß aber gleichwohl die reinfizierten Tiere, wenn sie die akuten Erkrankungen überstanden hatten, wesentlich länger lebten als die nichtvorbehandelten Kaninchen, die im Vergleich zu den Versuchstieren viel stärker affiziert wurden.

Über Versuche an *Schafen* liegen eingehende Mitteilungen von RÖMER und JOSEPH vor, welche bei der intravenösen Prüfung von 13 subcutan vorinfizierten Schafen niemals — auch bei der ausgedehnten Beobachtungszeit von 20 Monaten — ein Tier an der Infektion eingehen sahen im Gegensatz zu Kontrollschafen, die nach 1—3 Monaten ad exitum letalem kamen.

Zum Schluß sei noch auf die Versuche von KRAUS und VOLK verwiesen, die MAKAKEN (4 Versuchstiere) an den Augenbrauen einer Seite mit bovinen oder humanen Tuberkelbacillen impften und bei der Superinfektion der anderen Augenbrauen kein Angehen beobachteten.

Von einer Wiedergabe der Immunisierungsversuche an *Rindern*, die sich nach den Mitteilungen von KOCH, v. BEHRING, CALMETTE u. a. während einer bestehenden, auf künstlichem Wege gesetzten tuberkulösen Infektion gegen eine 2. Impfung refraktär zeigen, wollen wir zunächst absehen, da bei der Besprechung der einzelnen Impfverfahren auf die betreffenden Experimente noch eingegangen werden wird.

3. Läßt sich ein Schutz durch tracheale Vorbehandlung gegen eine aerogene Reinfektion mit Tuberkelbacillen erzeugen?

Es bedarf wohl kaum einer näheren Begründung, daß die bisher angeführten Beobachtungen über die Resistenzerhöhung gegen eine tuberkulöse Superinfektion allein nicht ausreichen, um als experimentelle Belege von der erwerbaren Tuberkuloseimmunität gelten zu können, da ja bei der Vorbehandlung und Nachinfektion Applikationsmodi angewandt wurden, welche den natürlichen Verhältnissen nicht entsprechen. Es bleibt daher noch zu untersuchen übrig, ob sich ein Impfschutz auch gegen eine Infektion auf dem *Inhalationswege* erzeugen läßt, eine Frage, die wir zunächst dahin beantworten können, daß Meerschweinchen nach den Ergebnissen zahlreicher Autoren (HAMBURGER und TOYOFUKU, RÖMER, BALDWIN und GARDNER, SELTER, LANGE und Mitarbeiter) und Kaninchen (BIELING und SCHWARZ) gegen eine intratracheale Reinfektion resistent gemacht werden können, *wenn bei der ersten Impfung die Tuberkelbacillen auf anderem Wege als durch Inhalation*, z. B. durch Einspritzung unter die Haut oder in das Peritoneum einverleibt werden. Es spielt also offenbar keine Rolle, welcher Applikationsmodus bei der *Reinfektion* gewählt wird, woraus man weiterhin folgern kann, daß die einmal zustande gekommene Resistenz nicht ein einziges Organ betrifft, sondern sich mehr oder weniger auf den ganzen Organismus erstreckt, eine Auffassung, die durch Angaben über das Ausbleiben oder über den milderen Verlauf der Nachinfektion bei vaginaler (KLEINHANS),

pleuraler (PATERSON; zit. n. LÖWENSTEIN) oder meningealer Prüfung (SOPER und DWORSKI; zit. n. LÖWENSTEIN) von Versuchstieren eine weitere Stütze findet.

Modifiziert man jedoch die Versuchsanordnung, indem man bei der *Vorbehandlung und Reinfektion* den *aerogenen Weg* einschlägt, so erhält man Resultate, die weniger einheitlich sind und nicht davon überzeugen können, daß auch auf diese Weise der Organismus gegen eine 2. Impfung geschützt werden kann.

ARLOING und DUFOURT, welche Meerschweinchen lebende humane Bacillen tracheal applizierten und die Tiere nach 3—4 Wochen auf ihre Widerstandsfähigkeit gegen eine aerogene Infektion prüften, war es nicht möglich, einen Vaccinationseffekt im Sinne eines Schutzes nachzuweisen. Ebenso gelang es PHILIBERT und CORDEY sowie PHILIBERT und KOUCHNIR *nicht*, Kaninchen oder Meerschweinchen *durch tracheale Vorbehandlung gegen eine spätere Infektion zu schützen*, welche für die Kontrollen wie für die Versuchstiere gleich deletär war. *Statt* Ausbildung einer *Resistenz* sahen die Autoren vereinzelt den konträren Effekt nach der trachealen Impfung, nämlich eine höhere Empfänglichkeit, insoferne als bei den reinfizierten Kaninchen teilweise noch geringere Dosen zur Erkrankung führten als bei den Kontrollen; und so halten es PHILIBERT und CORDEY für möglich, daß bei den Kaninchen eine *tuberkulöse Infektion* der Lungen zu einer *besonderen Disposition* der gleichen Organe für eine tuberkulöse Erkrankung führt¹! Ob diese Vorstellung zutrifft, sei noch dahingestellt; was aber durch die Versuche von ARLOING und DUFOURT, PHILIBERT, CORDEY und KOUCHNIR denkbar wird ist, daß bei *primärer pulmonaler Ansiedelung* von Tuberkelbacillen im Gegensatz zu der Lokalisierung der Erreger an anderen Stellen *keine Schutzwirkung* zustande kommt, doch wollen wir einen bindenden Schluß aus den Ergebnissen von PHILIBERT und Mitarbeiter noch nicht ziehen, weil wir nämlich in den betreffenden Versuchen Kontrollen vermissen, welche Aufschluß geben sollten, ob auch die Vorinfektion angegangen war. — Im übrigen liegen noch Untersuchungen anderer Autoren vor, nach denen die intratracheale Vorbehandlung einen Schutz bewirken soll, Befunde, die aber nicht zahlreich und, wie die folgende Analyse erkennen läßt, kaum restlos überzeugend sind.

So trat in den Studien von BALDWIN und GARDNER, welche Meerschweinchen auf dem Wege der Inhalation vor- und nachinfizierten, wohl ein gewisser Schutz zutage, der jedoch, wie aus den Protokollen hervorgeht (vgl. auch S. 66, ferner die eingehende Besprechung der fraglichen Versuche von B. LANGE), ein recht beschränkter war.

Ebensowenig aufschlußreich sind ähnliche Experimente über angebliche Erhöhung der Widerstandsfähigkeit nach wiederholter trachealer Infektion, die GRYZEZ und PETIT-DUTAILLIS auf Veranlassung von CALMETTE ausgeführt haben.

78 Meerschweinchen wurden tracheal geimpft, und zwar derart, daß je 4 Tiere 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8mal innerhalb von 2—36 Stunden der Inhalation mit Tuberkelbacillen unterzogen wurden; in einer 2. Versuchsserie inhalierten je 4 Tiere tuberkelbacillenhaltige Luft 3mal in Abständen von 8, 15 und 36 Tagen.

¹ Die von PHILIBERT und CORDEY festgestellte *höhere Empfänglichkeit* der intratracheal vorinfizierten Kaninchen ist nach den Autoren *nicht* als eine *allergische* Reaktionsbereitschaft aufzufassen, da die Tiere bei der Reinfektion *keine akuten* Erscheinungen der Lungen zeigten.

Das Resultat war, daß von 20 Kontrollen, die nur einmal den Infektionsstoff aspiriert hatten, 19 an einer Tuberkulose zugrunde gingen, während von den Meerschweinchen, die an einem Tage hintereinander 4-, 5- und 6mal Tuberkelbacillen inhaliert hatten, das überwiegende Mehr bei der Sektion nur geringe oder gar keine Veränderungen zeigten. Alle anderen Tiere, also die, welche 2-, 3- und 8mal innerhalb von 2—36 Stunden und 3mal in Abständen von 8, 15 und 36 Tagen den Infektionsstoff eingeatmet hatten, wiesen bei der Zerlegung schwere tuberkulöse Veränderungen auf; und besonders stark waren die Meerschweinchen der letzten 3 Gruppen befallen.

Der von CALMETTE¹ gezogene Schluß lautet nun; daß die in engen Zeitintervallen wiederholten aerogenen Infektionen viel weniger gefährlich sind als eine einzige oder als mehrere, aber in weiten Abständen erfolgte Impfungen. Er stellt sich vor, daß im Falle wiederholter und zeitlich weit auseinander liegender Infektionen ein KOCHSches Phänomen eintritt, daß sich jedoch bei rasch aufeinanderfolgenden Impfungen der Organismus unverzüglich darauf umstellt, die Bacillen wie Fremdkörper durch Excretion zu eliminieren.

Gegen diesen Erklärungsversuch CALMETTES muß einmal geltend gemacht werden, daß die angeführten Experimente nicht davon überzeugen können, daß die schnell aufeinanderfolgenden aerogenen Infektionen mit Tuberkelbacillen eine prophylaktische Wirkung ausüben; träfe diese Ansicht zu, so ist es kaum zu verstehen, warum in den betreffenden Versuchen gerade die 4—6maligen, nicht aber die 2-, 3-, 7- und 8maligen Inhalationen von schützendem Einfluß gewesen sind; fernerhin ist zu bedenken, daß die bloße Elimination der Tuberkelbacillen noch nichts mit einer Immunität zu tun hat; und was nun die Beobachtung betrifft, daß die in großen Zwischenräumen geimpften Tiere wesentlich stärker bzw. allergisch bei den wiederholten Infektionen im Sinne reagiert haben, so muß eingewandt werden, daß man aus dem Vorhandensein einer allergischen Immunität noch nicht auf das Bestehen einer antiinfektiösen Immunität schließen darf, wie übrigens CALMETTE selber an anderen Stellen ausdrücklich betont.

Als weiterer experimenteller Beleg für die angebliche Entwicklungsmöglichkeit einer Immunität gegen die aerogene Superinfektion nach trachealer Vorbehandlung sei noch eine Mitteilung von LÖWENSTEIN angeführt, welcher in der letzten Auflage des Handbuches der pathogenen Mikroorganismen von KOLLE, KRAUS, UHLENHUTH (1928) in dem Kapitel über Tuberkuloseimmunität kurz über gemeinsame mit *Przygode* an Meerschweinchen angestellte Versuche berichtet, in denen die Tiere u. a. auch tracheal vorbehandelt wurden und sich bei der aerogenen Prüfung immun verhalten haben sollen. Detailliertere Angaben finden sich jedoch in den Ausführungen LÖWENSTEINS nicht, auch gibt der Autor keinerlei Literaturnachweis an, welcher eine Analyse seiner Experimente ermöglichen könnte. — Man kann daher unter Berücksichtigung aller von uns geschilderten Untersuchungen nur sagen, daß die Experimente, durch aerogene Vorbehandlung mit Tuberkelbacillen Versuchstiere gegen eine Infektion auf gleichem Wege zu schützen, entweder bei einer Reihe von Autoren glatt negativ ausgefallen sind oder zwar bei anderen Forschern angeblich positive Erfolge gezeigt haben, die jedoch keinen einwandfrei beweisenden Wert besitzen, wie

¹ CALMETTE: l'Infection bacillaire et la tuberculose, S. 653. Masson 1928.

bei der Prüfung der diesbezüglichen Angaben evident wurde. Demnach muß die *Frage nach der immunisatorischen bzw. schützenden Wirkung der aerogenen Vaccination* mit Tuberkelbacillen als *nicht völlig geklärt* betrachtet werden, und weitere Studien müssen erst lehren, ob diese Lücke in der experimentellen Begründung der Lehre von der erwerbbaaren Tuberkuloseimmunität ausgefüllt werden kann.

4. Ist die experimentell nachgewiesene Tuberkuloseresistenz als eine immunspezifische Reaktionsweise zu deuten?

Fassen wir das Ergebnis der bisher referierten Superinfektionsversuche zusammen, so können wir zunächst sagen, daß eine Tuberkulose, die auf anderem Wege als durch Inhalation von Tuberkelbacillen hervorgerufen wurde, einen schützenden Einfluß gegen die Superinfektion haben kann, sei es, daß diese milder als bei den Kontrollen verläuft oder wie in selteneren Fällen beobachtet, überhaupt nicht fängt. An diesem grundsätzlichen Resultat ändern auch nichts die von anderen Autoren gelegentlich beschriebenen negativen Versuche, da die Zahl der positiven eindeutigen Befunde eine zu erhebliche ist, als daß an der Tatsache der Entwicklungsmöglichkeit einer Resistenz während einer künstlich gesetzten Infektion gezweifelt werden darf.

Eine andere Frage ist aber, ob die nachgewiesene Resistenz als eine *spezifische* Immunität oder als eine *unspezifische* Widerstandsfähigkeit gedeutet werden muß. Heute wird bekanntlich allgemein und von wenigen Ausnahmen abgesehen die Ansicht vertreten, daß es sich bei dem KOCHSchen Grundversuch um einen spezifischen Vorgang handelt. Zu den wenigen Autoren, die den KOCHSchen Grundversuch nicht als eine echte Immunitätsreaktion auffassen, zählt vor allem KALBFLEISCH, dessen ablehnende Haltung jedoch in erster Linie durch Untersuchungsergebnisse pathologisch-histologischer Art bestimmt wird, welche die bei tuberkulösen Kaninchen an der Superinfektionsstelle zutage tretenden Veränderungen betreffen. Letztere unterscheiden sich nach KALBFLEISCH nur quantitativ von den bei normalen Tieren nach der Infektion mit Tuberkelbacillen auftretenden Reaktionen; sie zeigen aber keinerlei Charakteristika, aus denen man eine Spezifität der tuberkulösen Veränderungen oder gar die Existenz tuberkulös-immunspezifischer Vorgänge abzuleiten befugt wäre.

Der Argumentation von KALBFLEISCH kann man insoweit beipflichten, als durch sie die Spezifität der tuberkulösen Gewebeveränderungen in Frage gestellt wird, deren Bestehen nicht nur von ihm, sondern auch von anderen Autoren (s. S. 61) bestritten wird. Dagegen ist seine Beweisführung nicht geeignet, die Spezifität des KOCHSchen Grundversuches als solchen in Frage zu stellen, da dieser ja nicht nur durch die veränderte Reaktionsweise der Superinfektionsstelle, sondern auch durch den schwächeren Verlauf der allgemeinen Tuberkulose mit Ausbleiben der tuberkulösen Generalisierung gekennzeichnet ist. Dieser Teil des KOCHSchen Grundversuches wird aber von KALBFLEISCH nur wenig berücksichtigt; KALBFLEISCH kann auch darauf nicht weiter eingehen, da die von ihm angewandte Methodik ein weiteres Verfolgen der tuberkulösen Prozesse über die Superinfektionsstelle hinaus nicht gestattet.

Wenn wir die *Spezifität des KOCHSchen Grundversuches* für *nicht bewiesen* halten, so glauben wir uns dazu berechtigt, weil wir in sämtlichen Super-

infektionsversuchen mit Tuberkelbacillen die *Spezifitätskontrollen vermissen*, und zwar einmal diejenigen, welche uns über das Verhalten tuberkulöser Tiere gegen eine nichttuberkulöse Infektion Aufschluß geben, dann aber solche, aus denen wir die Reaktionsweise von nicht mit Tuberkelbacillen, sondern von mit andern Erregern infizierten Tiere gegen eine tuberkulöse Infektion ersehen können. Nur in der Arbeit von IGRSHEIMER (l. c.) finden sich Angaben, aus denen ersichtlich wird, daß nicht nur die Infektion mit Tuberkelbacillen, sondern auch die Vorbehandlung mit anderen säurefesten Stäbchen, wie Butterbacillen, einen Impfschutz auslöst. Angesichts der möglichen engen genetischen Verwandtschaft der Keime kann man jedoch aus den Resultaten IGRSHEIMERS keine weiteren Schlüsse hinsichtlich der Spezifität des KOCHSchen Grundversuches ziehen.

Die experimentellen Unterlagen, welche als hervorragendste Stütze der Lehre von der erwerbbaaren Tuberkuloseimmunität gelten, bedürfen also in *2 wichtigen Punkten der Ergänzung*: einmal *steht* noch der *Nachweis aus*, daß auch die *aerogene Infektion einen Schutz verleiht* und 2. *fehlen entscheidende Versuche*, welche die *Spezifität* der Resistenz gegen die Superinfektion mit Tuberkelbacillen erkennen lassen.

Der letzte Einwand verdient noch hervorgehoben zu werden, weil in letzter Zeit 2 Arbeiten von HIRAYAMA bekannt geworden sind, der, veranlaßt durch häufige Beobachtungen (AMELUNG, BOCHALLI, CREISCHER, DEUTSCH, DORN u. a. [zit. nach HIRAYAMA]) über den milderen Verlauf der Grippe bei Tuberkulösen das Verhalten von mit Tuberkelbacillen infizierten Tieren gegen ein Nachinfektion mit anderen Erregern prüfte und dabei zu Ergebnissen kam, die für die aufgeworfene Frage der Spezifität des KOCHSchen Grundversuches nicht ohne Belang sind. HIRAYAMA zeigte nämlich, daß tuberkulöse Meerschweinchen, die mit Milzbrandbacillen geimpft wurden, meist später als die Kontrollen an der Milzbrandinfektion zugrunde gingen und sogar zum großen Teil am Leben blieben, während die nicht mit Tuberkelbacillen vorbehandelten Tiere ausnahmslos ad exitum kamen. Ähnliche, wenn auch nicht so ausgesprochene Resultate erzielte der Autor in analogen Versuchen bei weißen Mäusen, außerdem bei Meerschweinchen, denen Streptokokken oder Diphtherietoxin injiziert wurden. Eine Nachprüfung dieser wichtigen Angaben, wobei auch auf das Auftreten von Lokalreaktionen bei der 2. Impfung geachtet werden müßte, wäre jedenfalls am Platze. Denn eines ist sicher: könnten die Angaben von HIRAYAMA bestätigt werden, so wäre damit illustriert, daß während der tuberkulösen Infektion eine Resistenzerhöhung eintritt, deren mangelnde Spezifität auch den KOCHSchen Grundversuch in ein anderes Licht setzen würde, als es bisher der Fall ist¹. Trotz dieser Bedenken sei aber, um Mißverständnissen vorzubeugen, betont, daß das bis jetzt vorliegende Material nicht erlaubt, die

¹ Daß eine bestehende Tuberkulose von Einfluß auf den Ablauf eines zweiten pathologischen Geschehens sein kann, zeigen außerdem Studien von TEUTSCHLAENDER mit dem ROUXSchen Sarkom, dessen Wachstum in dem Organismus des Huhnes durch eine nachträgliche Impfung der Tiere mit Geflügeltuberkelbacillen gehemmt bzw. unterdrückt wird. (TEUTSCHLAENDER ist, wie nebenbei bemerkt sei, auf Grund seiner Versuche geneigt, in der tuberkulösen Infektion des Huhnes die häufigste Ursache der erworbenen Immunität gegen das ROUX-Sarkom zu sehen.) Wir dürfen aber aus diesen Befunden selbstverständlich noch nicht den sicheren Schluß ableiten, daß die Resistenz gegen eine tuberkulöse Infektion auch durch Vorbehandlung mit anderen vermehrungsfähigen Stoffen als mit Tuberkel-

Existenz einer erwerbbaaren Tuberkuloseimmunität auf Grund der experimentellen Erfahrungen strikt in Abrede zu stellen; die vorgebrachten Einwände sollen in erster Linie dazu dienen, um auf die *Lücken* in der *Beweisführung* aufmerksam zu machen, welche eine *Anerkennung* der herrschenden *Lehre* von der *Tuberkuloseimmunität nicht ohne weiteres gestatten*.

5. Ist die Tuberkuloseresistenz als echte aktive Immunität oder als Infektionsimmunität aufzufassen?

Wenn wir also auch die Frage nach der Natur der Resistenzsteigerung gegen die tuberkulöse Infektion noch offen lassen und nicht entscheiden können, ob es sich bei jener Widerstandsfähigkeit um einen unspezifischen Vorgang oder um eine spezifische Immunität handelt, so ist es doch im Rahmen dieser Abhandlung erforderlich, die derzeitigen von den meisten Autoren vertretenen Ansichten über das Wesen der Tuberkuloseimmunität kurz zu skizzieren. Dabei wollen wir, um die Einheitlichkeit der Anordnung des Stoffes nicht zu gefährden, alle Probleme, die sich aus den Beziehungen der „Tuberkuloseimmunität“ und Tuberkulinempfindlichkeit ergeben, zunächst weglassen und nur untersuchen, um welche Immunitätsart es sich bei der Tuberkuloseimmunität handeln kann.

Die bei der Tuberkulose angeblich existierende spezifische Resistenz wird allgemein als *Infektionsimmunität* bezeichnet, womit zum Ausdruck gebracht werden soll, daß die Entstehung der Immunität an die Anwesenheit vermehrungstüchtiger Tuberkelbacillen gebunden ist, und daß die Immunität nur so lange anhält, als sich lebende Tuberkelbacillen in dem infizierten Organismus befinden.

Will man der Frage näher gehen, mit welchem Recht man die Tuberkuloseresistenz als eine „Infektionsimmunität“ zu deuten befugt ist, so kann man nicht umhin, Wesen und Begriff der „Infektionsimmunität“ einer Analyse zu unterziehen, wobei in erster Linie geprüft werden muß, ob die scharfe Abtrennung der echten aktiven Immunität von der Infektionsimmunität auch für die Tuberkulose notwendig ist bzw. aufrecht erhalten werden kann.

Hierzu sei als erstes bemerkt, daß die Bezeichnung „Infektionsimmunität“ von den einzelnen Autoren in verschiedenem Sinne angewandt wird. So wollen PRIGGE und ROTHERMUND den Ausdruck für jene spezifische Resistenz reserviert wissen, welche *nur* unter der *Voraussetzung* zustande kommt, daß *lebende Erreger* im Organismus vorhanden sind. Die bei den Trypanosomenerkrankungen der Tiere sowie die bei der künstlichen Streptokokkeninfektion der weißen Maus von MORGENROTH und Mitarbeitern beobachtete Resistenz (Depressionsimmunität) trotz gleichzeitiger Anwesenheit von Erregern wäre nach der Auffassung von ROTHERMUND und PRIGGE nicht als Infektionsimmunität zu bezeichnen, weil die betreffenden Keime auch nach Einverleibung in abgetötetem Zustande eine Immunität auslösen können. Von anderer Seite wird dieser Unterschied nicht gemacht; so sprechen NEUFELD u. a. in allen Fällen von einer Infektionsimmunität, in denen *auch* infolge bzw. während der Anwesenheit von lebenden Keimen eine Immunität sich entwickelt und wirksam ist.

Jedenfalls gibt es, wie die vorstehenden Ausführungen erkennen lassen, Infektionen, bei welchen angeblich *nur während* ihres Ablaufes eine Immunität bacillen möglich ist, und dies um so weniger, als die Bemühungen von TEUTSCHLAENDER, durch eine Impfung mit dem ROUX-Sarkom eine nachträglich gesetzte tuberkulöse Infektion mit Tuberkelbacillen hintanzuhalten, ohne Erfolg blieb.

nachgewiesen werden kann, und auf der anderen Seite solche, bei denen *außerdem* auch zu einem Zeitpunkte eine spezifische Resistenz vorhanden ist, zu dem sich keine lebenden Erreger mehr in dem Organismus befinden (z. B. experimentelle Trypanosomeninfektionen und Streptomykosen).

Als Prototyp einer Infektionsimmunität werden gewöhnlich die bei der Lues vorhandenen Immunitätsverhältnisse angeführt, wobei man in der Argumentation zunächst auf die Beobachtungen hinweist, daß bei dieser Krankheit Superinfektionen, welche äußerst selten und spontan nur während des Tertiärstadiums vorkommen (BRUCK)¹, welche aber auf experimentellem Wege auch während des Sekundärstadiums zum Haften gebracht werden konnten (LANDSTEINER und FINGER, Literatur bei BRUCK), niemals unter dem Bilde eines Primäraffektes angehen, sondern stets unter den klinischen Erscheinungen desjenigen Krankheitsstadiums fangen, in welchem sich der Syphilitiker gerade befindet. Die Immunität während der Lues ist also keine absolute, denn sie führt weder zu einer Vernichtung der eingedrungenen Spirochäten noch zur völligen Unterdrückung der Krankheitserscheinungen, sondern nur zu einer Modifizierung der klinischen Reaktionsweise des bereits infizierten Organismus. Immerhin mag man berechtigt sein, von einer Immunität bei der Lues zu sprechen, nur muß man sich vor Augen halten, daß sich das Vorhandensein der Resistenz einzig in dem klinischen Bilde manifestiert („Scheinimmunität“ nach KOLLE).

Die Lehre von der Infektionsimmunität bei der Lues hat zur Voraussetzung, daß nach restloser Ausheilung der Syphilis eine volle Empfänglichkeit für die Reinfektion besteht, sowie es auch bekanntlich bis vor kurzem allgemein angenommen und behauptet wurde, nicht nur für den Menschen, sondern in annähernd gleicher Weise für das syphilitische Versuchstier, insbesondere für das Kaninchen. In den letzten Jahren sind jedoch eine Reihe von Versuchen mitgeteilt worden, nach denen es *nicht* mehr als ein absolutes *Dogma* gelten darf, daß eine Immunität bei der Lues nur *während* und nicht auch *nach* abgelaufener Infektion vorhanden ist; CHESNEY und KEMP, UHLENHUTH und GROSSMANN, BREINLE und WAGNER wollen nämlich bei Kaninchen, die durch intensive Behandlung mit Arsenobenzolen von einer syphilitischen Infektion befreit wurden, eine spezifische Resistenz gegen die Reinfektion erzielt haben, so daß die genannten Autoren sich nicht scheuen, für die *Syphilis* die Existenz einer *echten aktiven Immunität* als durchaus *möglich* anzusehen.

Diese Eventualität wird jedoch von KOLLE auf das entschiedenste in Abrede gestellt, da den diesbezüglichen Experimenten aus mehrfachen Gründen eine Beweiskraft abgehen soll; nach KOLLE steht es einmal nicht mit Sicherheit fest, daß die betreffenden Kaninchen vollkommen geheilt waren, und er glaubt vielmehr auf Grund der von seinem Mitarbeiter PRIGGE angestellten Studien, daß die Tiere noch Spirochäten beherbergt hatten, die zwar nicht in den von den obigen Forschern geprüften Lymphdrüsen, wohl aber in andern Organen zu finden gewesen wären, deren Prüfung unterlassen wurde. Außerdem hält es KOLLE für wahrscheinlich, daß die den Tieren injizierten Arsenobenzole, deren Ausscheidung langsam erfolgt, noch nachträglich auf die Spirochäten der zweiten Infektion eingewirkt und auf diese Weise den Krankheitsverlauf beeinflusst haben. Der gewichtigste Einwand ist aber nach KOLLE dadurch gegeben,

¹ BRUCK: Immunität bei Syphilis. Handbuch der pathogenen Mikroorganismen, Bd. 7, S. 161. 1927.

daß die Spirochäten der zweiten Infektion, wie er sich in ad hoc angestellten Versuchen in Gemeinschaft mit SCHLOSSBERGER und PRIGGE überzeugte, zwar nicht die Ausbildung eines Schankers verursachen, trotzdem aber in die Lymphdrüsen eindringen, welcher Befund mit der Annahme einer echten aktiven Immunität in Widerspruch stehen soll.

Dieser letzte Einwand allein ist jedoch kaum stichhaltig und offenbar nicht imstande, die These von der aktiven Immunität bei der Lues umzustößen, wenn man sich vergegenwärtigt, daß ja auch die während der Lues vorhandene Immunität nicht zu einer Abtötung der Spirochäten, sondern ebenso nur zu einer Änderung des klinischen Reinfektionsverlaufes führt; entscheidend ist für das zur Diskussion stehende Problem, daß die *gleiche Immunität sowohl während wie nach der Infektion* nachgewiesen werden konnte. Und was nun die beiden ersten Einwände von KOLLE anbetrifft, daß in den Versuchen von CHESNEY und KEMP sowie von UHLENHUTH und GROSSMANN die Spirochäten der ersten Infektion nicht abgetötet waren und daß der Ablauf der zweiten Infektion durch eine Restwirkung der Arsenobenzole beeinflusst wurde, so möchten wir die Frage, wieweit die Bedenken von KOLLE zutreffen, so lange offen lassen, bis eine Erwiderung der ersteren Autoren erfolgt ist. Heute kann man nicht mehr sagen, als daß es zweifelhaft erscheint, ob bei der Lues nur *während* und nicht *nach* einer abgelaufenen Infektion die gleiche Immunität entsteht bzw. zurückbleibt; könnte jedoch durch ergänzende Versuche gezeigt werden, daß die von KOLLE erhobenen Einwände nicht stichhaltig sind, so wäre damit definitiv bewiesen, daß es bei der Lues sowohl eine Infektionsimmunität wie eine „aktive“ Immunität gibt, welche sich in gleicher klinischer Weise äußern; d. h. aber, daß die scharfe Trennung der beiden Immunitätsformen für die Lues nicht zu Recht besteht, welcher Schluß im Rahmen unserer Diskussionen um so bedeutungsvoller ist, als nach den herrschenden Vorstellungen die Immunitätsverhältnisse der Lues denen der Tuberkulose weitgehend analog sein sollen.

Worauf fußt nun die Lehre von der Infektionsimmunität bei der Tuberkulose? Sehen wir von den epidemiologischen Daten ab, die im nächsten Kapitel erörtert werden, welche aber, wie wir vorwegnehmen wollen, keineswegs überzeugenden Wert besitzen, so bleiben 2 Argumente übrig, mit welchen man das Bestehen einer Infektionsimmunität bei der Tuberkulose zu belegen sucht. Einmal werden die zahlreichen negativ ausgefallenen Immunisierungsversuche mit abgetöteten Tuberkelbacillen (RÖMER u. a.), dann die Experimente von KRAUS und VOLK angeführt, aus denen hervorgehen soll, daß nach ausgeheilter Tuberkulose die Resistenz schwindet.

Was zunächst die negativen Immunisierungsversuche anbetrifft, so können diesen auf der anderen Seite positive Ergebnisse gegenübergestellt werden, die zwar weniger an Zahl betragen, an deren Richtigkeit aber kein zwingender Anlaß zu zweifeln besteht. Doch wollen wir, um Wiederholungen zu vermeiden, auf jene Experimente, die bei der Schilderung der einzelnen Impfverfahren zu analysieren sind, jetzt nicht eingehen.

Zu den Versuchen von KRAUS und VOLK ist zu bemerken, daß sie im ganzen an nur 2 Affen ausgeführt wurden, wodurch ihre Gültigkeit eine Einschränkung erfährt. Eher wäre in diesem Zusammenhang neuere Studien von DOLD zu zitieren, der tuberkulöse Meerschweinchen durch Excision des tuberkulösen Herdes von der Infektion befreite und bei einer 2. Impfung keine Resistenz

feststellen konnte. Doch sind diese Befunde wiederum nur ganz bedingt zu verwerten, da die Nachinfektion mit Tuberkelbacillen eine massive war ($1/50$ mg), wodurch der Nachweis einer zustande gekommenen Resistenz nur schwer zu erbringen ist.

So finden wir also auch hier wie bei der Untersuchung anderer Fragen aus dem Gebiete der Tuberkuloseimmunität Widersprüche bzw. Versuche, deren Beweiskraft aus diesem oder jenem Grunde nur gering zu veranschlagen ist. Jedenfalls *gestattet* das vorliegende experimentelle Material *nicht, die Lehre von der Infektionsimmunität bei der Tuberkulose als restlos fundiert anzusehen*; und selbst wenn man den Standpunkt vertritt, daß die Resistenz gegen eine zweite tuberkulöse Infektion einen spezifischen Vorgang, d. h. eine Immunität darstellt, so wird man es noch bis auf weiteres offen lassen, ob die Immunität nur in Form der Infektionsimmunität oder als echte aktive Immunität vorkommt. Für letztere Möglichkeit sprechen noch Experimente von WILLIS und SCHNIEDER, die wir wiedergeben wollen, obwohl wir aus ihnen keineswegs den bindenden Schluß von der Existenz einer aktiven Immunität bei der Tuberkulose ziehen können.

WILLIS infizierte Meerschweinchen mit einem schwach virulenten Stamm, der die Eigenschaft besaß, die Entwicklung tuberkulöser Herde hervorzurufen, die sich im Laufe von Monaten zurückbildeten und nach etwa 2 Jahren kaum mehr nachweisbar waren. Wurden nun die Tiere, welche klinisch wohl als nahezu geheilt angesehen werden konnten — womit jedoch nicht ihre vollkommene Sterilisierung behauptet werden darf — 30 Monate nach der ersten Infektion mit virulenten Bacillen nachgeimpft, so erkrankten sie zwar, aber wesentlich schwächer als die Kontrollen, da letztere bei der Sektion generalisierte Affektionen zeigten, während die vorbehandelten Meerschweinchen nur deutliche regionäre Lymphdrüsenveränderungen aufwiesen; es bestand also eine geringe Resistenzsteigerung noch zu einem Zeitpunkt, in welchem die Infektion weitgehend abgeklungen war.

WILLIS hat ferner bei den gleichen Versuchstieren wiederholt die Cutanprüfung mit Tuberkulin ausgeführt und ermittelt, daß mit zunehmender Ausheilung der Tuberkulose auch die Tuberkulinempfindlichkeit nachließ, so daß der Hauttest nach 2 Jahren auch mit der doppelten Tuberkulinmenge nicht mehr ausgelöst werden konnte und 27 Monate nach der Infektion die Prüfung mit der 5fachen Tuberkulindosis nur bei einem Meerschweinchen ein positives Resultat zeitigte. Die Tiere erwiesen sich aber wiederum als vollkommen tuberkulinempfindlich wie in den ersten Monaten nach der Impfung, wenn sie eine *intravenöse* Einspritzung von Tuberkelbacillen erhielten; die Hautproben fielen dann bereits wieder am 4. Tag positiv aus, während dies bei nichtvorinfizierten Meerschweinchen erst am Ende der 2. Woche der Fall ist. Auch aus diesen Beobachtungen, die später in ähnlicher Weise von VALTIS und SAENZ bei mit BCG geimpften und revaccinierten Meerschweinchen erhoben wurden, darf man folgern, daß sich während des Ablaufes der tuberkulösen Infektion Immunvorgänge entwickeln, die, wenn auch in reduziertem Maße, noch nach hochgradiger Rückbildung der Infektionsprozesse vorhanden sind.

SCHNIEDER setzte bei Kaninchen durch *corneale* Einspritzung des wenig virulenten BCG lokal bleibende tuberkulöse Affektionen, wartete deren vollständige Rückbildung ab und injizierte nach einem Intervall von mehreren Monaten in die gleichen Stellen virulente Tuberkelbacillen nach; es entstanden örtliche *akute Entzündungen*, die „in mehreren

Fällen eine ausgesprochene *Tendenz*¹ zur *Demarkierung*¹ und *Abstoßung*¹ des infizierten Gewebes“ zeigten, und dies, obgleich nach den Angaben des Autors nur abgeheilte Herde in einem nichttuberkulösen Organismus vorhanden waren. Die Zahl der Versuche ist aber, wie SCHNIEDER selbst zum Ausdruck bringt, gering, aus welchem Grunde eine Zurückhaltung hinsichtlich der Verwertung seiner Experimente am Platze ist.

B. Die epidemiologischen Unterlagen für die Annahme der Existenz einer erwerbbaaren spezifischen Tuberkuloseimmunität.

Wenn man heute kaum mehr darüber diskutiert, ob es eine Tuberkuloseimmunität gibt, sondern deren Existenz als feststehend betrachtet, so sind hierfür nicht nur die experimentellen Befunde, sondern nahezu in gleichem Maße epidemiologische Beobachtungen entscheidend, die zuerst von E. v. BEHRING, dann aber vor allem von PAUL RÖMER in seinen grundlegenden Studien über die Tuberkuloseimmunität verwertet wurden, und welche bis vor kurzem mit die wichtigsten Stützen der Lehre von der erwerbbaaren Tuberkuloseimmunität bildeten.

Die angeblich sichere Tatsache, daß die Tuberkulose des frühesten Kindesalters in der Regel einen bösartigeren Verlauf nimmt als in späteren Lebensjahren, wollte RÖMER bekanntlich durch das Fehlen einer Immunität erklären, die erst im höheren Alter, und zwar infolge einer in der Jugend akquirierten, aber klinisch latentgebliebenen Infektion zur Ausbildung kommt. In ähnlicher Weise deutete RÖMER das Auftreten schwerer tuberkulöser Erkrankungen bei Völkerstämmen, die erstmalig von der Tuberkulose heimgesucht werden; auch hier wollte er als Ursache für den malignen Charakter der Erkrankung eine fehlende Infektion in den ersten Lebensjahren verantwortlich machen. Die Vorstellungen RÖMERS, insbesondere die über die Gründe des verschiedenartigen Verlaufes der Tuberkulose bei den von der Krankheit verschonten und bei den bereits als verseucht anzusehenden Populationen haben bekanntlich in weitestem Maße Anklang gefunden und sich auch bei der überwiegenden Mehrzahl der Autoren bis in die jüngste Zeit halten können; so vertritt noch GRUBER in einem eben erschienenen Handbuchaufsatz über „Tuberkulose bei nichtdurchseuchten Völkern“, in dem auch zahlreiche Beispiele für die schwere Verlaufsform der Tuberkulose bei von der Tuberkulose freigebliebenen Rassen enthalten sind, die Auffassung, daß der verderbliche Verlauf der Tuberkulose als Folge einer Erstinfektion mit dem KOCHSchen Bacillus in bisher nichttuberkulosebelastetem Organismus gedeutet werden muß.

Als ein weiteres Argument, mit dem man gelegentlich die Existenz einer erwerbbaaren Tuberkuloseimmunität zu belegen sucht, werden *Beobachtungen* über den *Rückgang* der Tuberkulosesterblichkeit angeführt, welcher während der Nachkriegsjahre in mehreren Ländern und besonders in den Industriestaaten verzeichnet wurde. Die Ursache für die Abnahme der Tuberkulosemortalität soll in einer spezifischen Resistenz zu suchen sein, die auf dem Wege einer allmählichen Durchseuchung infolge Akquisition leichter tuberkulöser Infekte zur Entwicklung kommt.

Eine Prüfung der epidemiologischen Beweise auf ihre Stichhaltigkeit läßt jedoch erkennen, daß sie nicht jene Fundierung besitzen, welche die notwendige Voraussetzung für eine restlose Anerkennung und Gültigkeit bildet.

¹ Im Original nicht gesperrt.

Zunächst muß darauf hingewiesen werden, daß die *Angaben* über die *schweren* und meist *letal endenden* Verlaufsformen der *Tuberkulose* bei den Negern *nicht unbestritten* sind. Nach den Erfahrungen von Tropenärzten heilt auch, wie KLEINE mitteilt, die Tuberkulose bei den Negern ebenso aus wie bei den Weißen, wenn nur die Patienten sich rechtzeitig in eine ordnungsgemäße Behandlung begeben. KLEINE hat ferner selbst eigene Beobachtungen über das Vorkommen tuberkulöser Infektionen bei Negern in Ostafrika mit Hilfe der Tuberkulinreaktion angestellt und 13 Erwachsene und 51 Kinder untersucht, die sämtlich frei von tuberkulösen Erscheinungen waren. Von den mit Tuberkulin Geprüften zeigten von den Erwachsenen 10 und von den Kindern 1 einen positiven Hauttest, woraus man schließen muß, daß sich die Betreffenden eine tuberkulöse Infektion zugezogen hatten, die jedoch ausgeheilt war. Die Befunde von KLEINE sind zwar an Zahl gering, lassen es aber immerhin als sehr wohl möglich erscheinen, daß die *latenten Tuberkuloseformen auch bei den Negern häufiger* sind, als man allgemein glaubt.

Gegen die allgemein vertretene Ansicht, daß die Tuberkulose unter den Naturvölkern, insbesondere bei den Negern, stets ein bösartiges Bild bietet, wendet sich auch S. A. KNOPF. Nach seinen Angaben ist die Morbidität und Mortalität an Tuberkulose bei den Negern Amerikas in den Nord- und Südstaaten außerordentlich verschieden bzw. bei den Schwarzen der letzteren Staaten wesentlich geringer als bei denen der nördlichen Distrikte. Für diesen differenten Verlauf der Tuberkulose lehnt KNOPF die Durchseuchungsresistenz als ausschlaggebenden Moment ab; vielmehr kommen als Ursache für das unterschiedliche Verhalten der Neger gegenüber der Tuberkulose soziale Bedingungen in Betracht, worauf vor allem die Tatsache hinweist, daß die Schwarzen der Nordstaaten unter schlechteren allgemeinen Verhältnissen leben (Einpferchung in Stadtgebiete, dazu noch Mißbrauch von Alkohol und vor allem von Alkaloiden).

Schließlich ist es mit der Lehre von der Durchseuchungsimmunität bei der Tuberkulose nur schwer in Einklang zu bringen, daß die Krankheit bei bestimmten Negerrassen in Amerika seit Generationen bekannt ist, gleichwohl aber nach wie vor nicht an Schwere des Verlaufes eingebüßt hat. FRIEDEMANN, der auf diese Beobachtungen besonders hinweist, neigt eher dazu, eine *Rassenimmunität* bei der Tuberkulose anzunehmen, die aber wiederum von KNOX (zit. nach SCHICK) als Ursache für das Ausbleiben der schweren Tuberkuloseformen abgelehnt wird.

Aber selbst wenn man der Überzeugung wäre, daß jene nicht unwidersprochen gebliebene Behauptung von der hohen Empfänglichkeit bestimmter Rassen gegen die tuberkulöse Infektion wirklich zutrifft, so ist damit noch nicht gesagt, daß das Fehlen der Resistenz auf den Mangel einer erwerbbarer aktiven Tuberkuloseimmunität zurückgeführt werden muß, und mit Recht hat NEUFELD die Frage aufgeworfen, ob allein die RÖMERSCHE Deutung den bei der Tuberkulose bestehenden epidemiologischen Daten gerecht wird, oder ob es nicht auch eine andere Interpretationsmöglichkeit gibt, welche das differente Verhalten der tuberkulös durchseuchten und tuberkulosefreien Populationen gegen eine tuberkulöse Infektion ebensogut verständlich erscheinen läßt. NEUFELD vertritt die Ansicht, daß es sich bei der Tuberkulose-resistenz um eine *konstitutionelle Immunität* handelt, die auf dem Selektionswege zustande gekommen ist, in der Weise, daß die weniger gegen die Tuberkulose Resistenten zugrunde gehen und die Widerstandsfähigen überleben, so wie es auch bei anderen Infektions-

krankheiten der Fall sein soll, eine Auffassung, die NEUFELD und seine Mitarbeiter LANGE und LYDTIN neuerdings in mehreren Publikationen eingehend diskutiert und belegt haben, so daß man sich in der Tat dem Gewicht ihrer Argumente nur schwer entziehen kann.

Wie verhält es sich nun mit dem *Rückgang* der *Tuberkulosesterblichkeit*, bei der als entscheidender Faktor eine „*Durchseuchungsimmunität*“ mitwirken soll? 2 Einwände sind es, welche gegen die Richtigkeit dieser Hypothese geltend gemacht werden und von denen der erstere dadurch gegeben ist, daß die wichtigste Prämisse für die Gültigkeit der Theorie, nämlich die *Abnahme* der *Tuberkulosesterblichkeit* seit Kriegsende *nicht* als *sicher* bestehend angesehen werden kann, sondern nur eine *scheinbare* ist. NEUMANN hat Untersuchungen zusammengestellt, aus denen hervorgeht, daß zwar in Deutschland und Österreich die Tuberkulosemortalität seit 1919 bis 1927 um 50% gesunken ist, daß der Rückgang aber in andern Ländern, wie Belgien, Ungarn, Tschechoslowakei, Schweiz, Spanien und England nur $\frac{1}{3}$ bis $\frac{1}{4}$ beträgt, während in Frankreich, Italien, Bulgarien und Dänemark eine deutliche Zunahme der Tuberkulosesterblichkeit erfolgt ist. Angesichts dieser Verteilung des Fallen und Steigen der Tuberkulosemortalität in den einzelnen Ländern will NEUMANN für die starke Abnahme der Tuberkulosesterblichkeit in Deutschland und Österreich die Blockadeverhältnisse der Kriegsjahre verantwortlich machen, unter welchen Bedingungen zahlreiche chronisch Tuberkulöse starben, woraus dann für die folgende Zeit eine Abnahme der Tuberkulosesterblichkeit resultieren mußte.

Ob die Vorstellungen von NEUMANN in allen Punkten dem wahren Sachverhalte entsprechen, wollen wir vorläufig nicht entscheiden, sondern der Kritik statistischer Fachleute überlassen, was wir um so eher tun können, als es für die zu untersuchende Frage keine entscheidende Rolle spielen würde, wenn die Folgerungen NEUMANNs sich nicht durchweg als richtig erwiesen. Nehmen wir selbst an, daß der behauptete Rückgang der Tuberkulosesterblichkeit kein scheinbarer, sondern ein effektiver ist, so muß es doch noch durchaus offen bleiben, ob als Ursache hierfür nur der Einfluß einer Durchseuchungsimmunität in Betracht kommt oder ob nicht noch andere Momente stark mitwirken. Nach den Studien von WOLFF und GREENWOOD ist nämlich die Tuberkulosesterblichkeit in den dichtbevölkertsten Quartieren mancher Großstädte (Berlin, Paris, London) eine höhere als in den geräumigeren Wohnbezirken; die Theorie von der bestehenden Durchseuchungsimmunität bei der Tuberkulose setzt aber eher das Umgekehrte voraus, zumindestens aber eine gleichmäßige Verteilung der Todesfälle an Tuberkulose in den engen und weiten Wohnvierteln. Es ist daher WOLFF beizupflichten, wenn er die ausschlaggebenden *Bedingungen* für die *Abnahme* der Tuberkulosemortalität *weniger* in den *Faktor* der *Durchseuchung* als in soziale Momente verlegen will, womit auch in Übereinstimmung steht, daß es nach WOLFF in Europa Industriegegenden mit hoher Tuberkulosesterblichkeit, z. B. in Oberschlesien und andererseits weitbesiedelte Agrarstaaten (z. B. Dänemark) mit niedriger Tuberkulosesterblichkeit gibt.

Wie schwierig es übrigens ist, auf Grund epidemiologischer Daten bei der Tuberkulose zu einem Urteil zu kommen, ob die RÖMERSche Lehre zutrifft oder nicht, möge die Wiedergabe folgender Untersuchungen von BRAEUNING und NEUMANN zeigen, Erhebungen, deren Deutung in ihrer *Gesamtheit* ein anderes Resultat gibt als bei ihrer *partiellen* Verwertung.

BRAEUNING und NEUMANN studierten die *Letalitätsverhältnisse* der Tuberkulose bei den in einer Wohnung besonders stark Exponierten und fanden dabei in den verschiedenen Altersklassen 2 Maxima, von denen das eine mit einer Sterblichkeitsziffer von 14% auf die 0—1 jährigen, das zweite und höhere mit 17% auf die 16—20 jährigen fällt. Daneben ermittelten aber die Autoren, daß die *Krankheitsdauer* der Tuberkulose bei den Säuglingen im allgemeinen nicht mehr als 12 Monate beträgt, während sich die analoge Ziffer in der Gruppe der 16—20 jährigen auf 2—10 Jahre beläuft. BR. LANGE und GOTTSTEIN, welche nur den ersten Teil dieser Ergebnisse berücksichtigen, kommen zu dem Resultat, daß die von BRAEUNING und NEUMANN ermittelte große Letalitätsziffer in dem höheren Alter gegen die RÖMERSche Konzeption der Durchseuchungsimmunität spricht. Es liegt aber wohl auf der Hand, daß man aus den Feststellungen von BRAEUNING und NEUMANN ebensogut das Umgekehrte, d. h. das Vorhandensein einer Immunität im Sinne RÖMERS ableiten könnte, nämlich dann, wenn man nur den Umstand würdigt, daß die Tuberkulose der 16—20 jährigen einen bedeutend chronischeren Charakter aufweist als die der Säuglinge, welcher Schluß selbstverständlich nicht abgeleitet werden darf; was man nach unserem Erachten aus den Angaben von BRAEUNING und NEUMANN nur entnehmen kann, ist, daß ihre Untersuchungen angesichts der doch (in bezug auf die Hypothese RÖMERS) offenbar mit Widerspruch behafteten Befunde eine Folgerung weder in der einen noch in der anderen Richtung gestatten.

Zusammenfassend kommen wir zu dem Ergebnis, daß die RÖMERSche Lehre nur *äußerst bedingt* als *Beweis* für die Existenz einer *erwerbbaaren Tuberkuloseimmunität* angesehen werden kann.

C. Die Beziehungen zwischen Tuberkuloseresistenz und Tuberkulinreaktion.

In den Erörterungen um den Wert des CALMETTESchen Schutzimpfungsverfahrens spielt die Frage eine hervorragende Rolle, ob das Auftreten einer Tuberkulinreaktion notwendige Voraussetzung für das Zustandekommen eines Tuberkuloseschutzes bildet, oder ob sich dieser auch ohne Ausbildung einer Tuberkulinempfindlichkeit entwickeln kann. Eine Stellungnahme hierzu ist aber offenbar nur möglich, wenn man sich darüber Klarheit zu schaffen sucht, inwieweit die Tuberkulinreaktion als eine spezifische Probe angesehen werden muß; stellt man nämlich die Spezifität dieses Testes in Abrede, wie es einige Autoren tun, so dürfte sich von vornherein jede weitere Diskussion über etwaige Zusammenhänge zwischen Tuberkuloseschutz und Tuberkulinempfindlichkeit erübrigen.

1. Darf die Tuberkulinprobe als eine spezifische Immunitätsreaktion bezeichnet werden?

Geht man unpräjudizierlich an die Untersuchung dieses Gegenstandes heran, so wird man zunächst fragen, ob a) *nur* durch eine, wenn auch vorübergehende Anwesenheit von Tuberkelbacillen der Organismus tuberkulinempfindlich werden kann und b) ob die Auslösung der Tuberkulinreaktion in einem tuberkulösen Organismus auch auf anderem Wege als durch Einverleibung des Tuberkulins

möglich ist. Mit diesen beiden Fragen dürfte das Spezifitätsproblem der Tuberkulinreaktion in seinen wesentlichen Zügen umschrieben sein.

a) Daß nicht nur infolge einer Vorbehandlung mit humanen oder bovinen Tuberkelbacillen, sondern nach den Angaben von BOQUET und NÈGRE, SELTER sowie SELMA MEYER auch durch Einverleibung anderer säurefester Stäbchen sich eine Tuberkulinempfindlichkeit entwickeln kann, spricht, wie wohl kaum einer weiteren Erklärung bedarf, nicht gegen die Spezifität der Reaktion. Wenn es aber auch nach Injektionen von Coli- oder Typhusbacillen oder Organbrei bei tuberkulosefreien Säuglingen (ADAM) bzw. bei Meerschweinchen (YU) oder gar nach Einverleibung von Tuberkulin + Kuhpockenlymphe, von Glycerinbouillon allein, bzw. von Peptonlösung + Lymphe, von Schweineserum + Lymphe und Lymphe allein (YU; MORO und KELLER; FERNBACH; GRÖER, PROGULSKI und REDLICH) zu einer Sensibilisierung gegen Tuberkulin kommt, so sind dies Befunde, die zunächst Zweifel an der Spezifität der Tuberkulinreaktion aufsteigen lassen könnten; daran ändern weniger gelegentliche Befunde über quantitative Differenzen in der Stärke der „echten“ und „unspezifischen“ Tuberkulinreaktionen (FERNBACH, FR. KELLER, HÄMEL), als vor allem die Tatsache der *Zusammensetzung* der bei der Ausführung der Testproben verwandten *Tuberkuline*, deren Bestandteile alles andere als einen einheitlichen Körper repräsentieren. Involviert die fehlende Reinheit der Testlösungen schon bei anderen Immunitätsprüfungen, wie bei der SCHICK-Reaktion und nach neueren Mitteilungen von DICK ganz besonders bei der DICK-Reaktion zahlreiche Fehlerquellen, welche eine Aspezifität der Reaktionen vortäuschen können, so trifft dies erst recht auf die Tuberkulinreaktion zu, da in den Tuberkelbacillen-Bouillonkulturfiltraten Produkte wie Glycerin und Pepton infolge Einengung der Bouillonkulturen in stärkster Konzentration vorhanden sind.

Es ist daher für die zur Diskussion stehende Frage nicht ohne Belang, daß der Nachweis der eingetretenen Sensibilisierung bei auf unspezifischem Wege vorbehandelten *Meerschweinchen* stets mißlingt, wenn als Testlösungen nicht das übliche Handelstuberkulin, sondern wässrige Tuberkelbacillen-Extrakte, z. B. das von SCHILLING hergestellte *Ertuban* oder andere nach ähnlichem Verfahren gewonnene Auszüge verwandt werden. FR. KELLER, der solche Versuche angestellt hat, konnte zunächst die Angaben anderer Experimentatoren über das Auftreten tuberkulinähnlicher Reaktionen bei Meerschweinchen nach einer Präparierung mit Organextrakten bestätigen; er bekam aber bei der Benutzung wässriger Tuberkelbacillenextrakte als Testlösung stets negative Resultate, während tuberkulös infizierte Meerschweinchen, unter sonst gleichen Versuchsbedingungen, mit typischen Reaktionen antworteten.

Ähnliche Studien sind ferner von FERNBACH und HERZGER ausgeführt worden, welche tuberkulösen *Kindern* subepidermal Aufschwemmungen abgetöteter Tuberkelbacillen injizierten, worauf intensive Lokalreaktionen der Haut und Nekrosen mit konsekutiver Ausstoßung der Bacillen erfolgten. Stellten sie jedoch die gleichen Experimente an Kindern an, die durch Vorbehandlung mit Tuberkulin bzw. Bouillon gegen das Handelstuberkulin empfindlich gemacht worden waren, so waren nur schwache Stichreaktionen zu erkennen, die nach spätestens 48 Stunden abgeheilt waren.

Die Versuche von KELLER, FERNBACH und HERZGER besagen wohl zunächst nicht mehr, als daß allein der tuberkulöse Organismus sich als lokal *anaphylak-*

tisch gegen die Extrakte oder gegen die Leibessubstanzen der Bacillen erweist, nicht aber der tuberkulosefreie und gegen Bouillon bzw. Tuberkulin sensibilisierte. Wenn man nun auch von vornherein nicht berechtigt ist, Anaphylaxie gegen Tuberkelbacillen und Allergie gegen Tuberkulin zu identifizieren, so zeigen doch die Experimente der Autoren, daß durch die Vorbehandlung eines Organismus mit anderen Substraten als mit Tuberkelbacillen zwar eine Empfindlichkeit gegen Stoffe erzeugt wird, die in den Tuberkulinlösungen vorhanden sind, nicht aber gegen die von den Tuberkelbacillen herrührenden Körper; hieraus darf man mit großer Wahrscheinlichkeit folgern, daß auch für die Entstehung der „unspezifischen“ Reaktionen nicht die von den Tuberkelbacillen stammenden Stoffe, sondern die in den Tuberkulinen vorhandenen Nebenprodukte verantwortlich zu machen sind.

Auch der Mitteilung von GRÖER und MATERNOWSKA über angeblich gelungene Sensibilisierung von Meerschweinchen gegen Tuberkulin nach Injektionen von Alttuberkulin oder eingeengter Glycerinbouillon ist bei genauerem Hinsehen zu entnehmen, daß es sich bei den von ihnen erhaltenen Tuberkulinreaktionen nicht um den gleichen Vorgang handelt wie bei der Tuberkulinreaktion des tuberkulösen Organismus, da die Autoren bei der *Vorbehandlung mit albumosefreiem Tuberkulin* und Reinjektion mit Alttuberkulin *nur negative Resultate* erhielten.

b) In einer im Jahre 1925 erschienenen Arbeit von BLUMENBERG sind die experimentellen Befunde und Einwände zusammengestellt, mit welchen der Autor die Unspezifität der Tuberkulinreaktion zu beweisen sucht. Die Publikation enthält eine Reihe von Daten, die erkennen lassen, daß der tuberkulöse Organismus, sei es der des Menschen oder des künstlich infizierten Meerschweinchens, auf die Einverleibung verschiedenartiger Proteinsubstanzen wie Trichophytin, Diphtherie- und anderen Toxinen, von Bakterienextrakten, von aus Tuberkulin gefällten Albumosengemischen mit der Ausbildung von Lokalreaktionen der Haut erwidern kann, die sich sowohl hinsichtlich der Stärke und Ausdehnung wie auch in bezug auf die Fähigkeit, das sog. Wiederaufflammungsphänomen zu zeigen, nicht von der durch Applikation von Alttuberkulin hervorgerufenen Reaktionen unterscheiden. Insbesondere ähneln die histologischen Veränderungen, die nach der Einverleibung von Alttuberkulin und von „unspezifischen“ Lösungen erkennbar werden, sich insofern nahezu vollständig, als unter beiden Versuchsbedingungen Tuberkel mit ihren charakteristischen Attributen entstehen können. BLUMENBERG folgert daher, daß man auf Grund der bei der Tuberkulinreaktion entstehenden pathologischen Veränderungen nicht die Spezifität der Tuberkulinreaktion ableiten darf, eine Auffassung, der man sich um so eher anschließen wird, als auch Experimente anderer Autoren vorliegen, welchen die Erzeugung von „Tuberkel“ unter den verschiedenartigsten Versuchsbedingungen *ohne* Anwendung von Tuberkulin, und zwar auch im nichttuberkulösen Organismus geglückt ist (vgl. die eingehende Erörterung von DOERR¹ über die unzureichende Argumentation für die Annahme einer Spezifität tuberkulöser Veränderungen bei der Tuberkulinreaktion).

¹ DOERR: Allergische Phänomene. Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie, Bd. 13, S. 799. 1929.

Die berechtigten Einwände gegen die supponierte Spezifität des histologischen Aufbaus der tuberkulösen Gewebsveränderungen genügen aber nicht, um die Spezifität der Tuberkulinreaktion in Frage zu stellen. Dies wird nur derjenige tun, der den Spezifitätsbegriff einseitig bzw. direkt falsch, wie in morphologischem Sinne anwendet und die originäre Deutung übersieht, in welcher der Immunologe den Ausdruck verstanden haben will. Ohne uns hier auf eine Definition der „Spezifität“ einlassen zu wollen, sei aber doch kurz gesagt, daß in der Immunitätslehre vor allem dann von einer spezifischen Reaktion des Organismus gesprochen wird, wenn die betreffenden Immunitätsproben auch durch stärkere Dilutionen der fraglichen Teststoffe ausgelöst werden können. So wird die GRUBER-WIDALSche Reaktion als eine spezifische bezeichnet, obgleich das Serum eines nicht Typhusbacillen beherbergenden Menschen Typhusbacillen agglutinieren kann; entscheidend ist eben, daß das Serum des infizierten Individuum noch in wesentlich höheren Verdünnungen als das des normalen Menschen agglutinierende Fähigkeiten besitzt. Aus dem gleichen Grunde nennen wir ein Typhus-Immuserum trotz seiner Fähigkeit Paratyphusbacillen auszuflocken, für Typhusbacillen spezifisch, da es letztere in weit stärkeren Verdünnungen als Paratyphusbacillen zu agglutinieren vermag usw. Mit anderen Worten: *ausschlaggebend* für die Beurteilung, ob eine spezifische Reaktion vorliegt oder nicht, sind *quantitative* Verhältnisse, unter denen die Probe angestellt wird. Wenn daher BLUMENBERG bei der Schilderung der Versuche über unspezifische Tuberkulinreaktionen und bei dem Vergleich mit den durch Einverleibung von Alttuberkulin ausgelösten Reaktionen sagt: „Also überall nur quantitative, nirgends qualitative Unterschiede“, so gibt er durch den Hinweis auf die quantitativen Differenzen, mit denen er die fehlende Spezifität der Tuberkulinreaktion zu belegen sucht, das entscheidende Merkmal wieder, aus dem wir die Spezifität einer Reaktion abzuleiten befugt sind. Wer die mangelnde Spezifität der Tuberkulinreaktion beweisen will, müßte außerdem zeigen, daß auch andere Substanzen in gleich hohen Verdünnungen wie das Tuberkulin *alle* Erscheinungen der Tuberkulinreaktion hervorzurufen vermögen; von den zahlreichen Autoren aber, welche Experimente über die Erzeugung von Tuberkulinreaktionen auf unspezifischem Wege angestellt haben, hat bisher noch niemand nachzuweisen versucht, daß auch Allgemeinsymptome, wie z. B. Fieber, nach der Injektion *stärkerer Verdünnungen* der von ihnen benutzten Präparate auftreten können; im allgemeinen handelt es sich aber bei dem Erzeugen von Fieber durch Einverleibung von artfremdem Eiweiß um Proteinkonzentration, die in keiner Weise mit den minimalen Tuberkulinmengen verglichen werden können, welche für die Erhöhung der Körpertemperatur des tuberkulösen Organismus hinreichend sind.

Wenn wir also die Ergebnisse der sub a) und b) diskutierten Befunde zusammenfassen, so können wir nur sagen, daß die Versuche einer *Sensibilisierung* gegen Tuberkulin auf anderem Wege als durch Applikation von säurefesten Stäbchen nicht überzeugend sind, und daß ferner kein Experiment bekannt ist, in dem durch Einverleibung anderer Substanzen als durch Tuberkulin eine Reaktion hervorgerufen wurde, die als gleichwertig mit der Tuberkulinreaktion bezeichnet werden darf; demnach besteht *kein Anlaß*, die *Tuberkulinprobe* als einen *unspezifischen* Test zu bezeichnen.

2. Ist die Entwicklung der Tuberkulinempfindlichkeit Voraussetzung für die Ausbildung des Impfschutzes gegen eine tuberkulöse Infektion?

Eine Tuberkulinempfindlichkeit entsteht allein infolge der Anwesenheit von Tuberkelbacillen im Organismus, alle übrigen Reaktionen, welche in einem nicht-tuberkulösen Organismus unter bestimmten Versuchsbedingungen mit Tuberkulin ausgelöst werden können, sind nach dem heutigen Stand unseres Wissens als unspezifische Vorgänge aufzufassen. Ebenso ist für die Ausbildung eines Tuberkuloseschutzes die wenn auch unter Umständen (s. S. 55) vorübergehende Anwesenheit von Tuberkelbacillen erforderlich; nimmt man ferner mit den meisten Autoren an, daß die Tuberkulinallergie auf einer Antigen-Antikörperreaktion beruht und setzt man voraus, daß die Tuberkuloseresistenz ein spezifischer Abwehrvorgang ist, so ergibt sich zwangsläufig, daß in den Tuberkelbacillen diejenigen Antigene vorhanden sein müssen, welche die Entwicklung der Tuberkulinempfindlichkeit und des Tuberkuloseschutzes verursachen. Kann somit an der gemeinsamen Matrix der für die Entstehung der Tuberkulinempfindlichkeit und der Tuberkuloseresistenz verantwortlich zu machenden Reaktionskörper nicht gezweifelt werden, so liegt andererseits kein Anlaß vor, die beiden in den Bacillenleibern vorhandenen Antigene ohne weiteres für identisch zu erklären, dies um so weniger, als in den Tuberkelbacillen bekanntlich eine ganze Reihe chemisch voneinander unterscheidbarer Substanzen, wie Carbohydrate, mehrere Proteine, Lipide, Neutralfette (MUCH), vorhanden sind (siehe die ausgezeichnete Zusammenfassung von CHARGAFF), die auch mit Hilfe von Immunitätsreaktionen differenziert werden können (vgl. die Zusammenfassung von PINNER über den „heutigen Stand der Antigenanalyse des Tuberkelbacillus“); von der Existenz eines Antigens in dem Tuberkelbacillus kann also ebensowenig wie bei anderen Mikroorganismen die Rede sein. Demnach besteht auch die nicht a limine zu widerlegende Möglichkeit, daß der ätiologische Faktor für die Entstehung der Tuberkulinallergie und der Immunität gegen tuberkulöse Infektion nicht in einem, sondern in verschiedenen Substraten des Bacillenleibes gesucht werden muß, woraus weiterhin abzuleiten ist, daß ein gleichzeitiges Vorkommen der beiden Immunitätsphänomene in einem Organismus nicht dieselbe genetische Ursache zu haben braucht und daß beide Zustände unabhängig voneinander bestehen können, eine Auffassung, welche auch von CALMETTE und ferner von R. DOERR (Handbuch der pathogenen Mikroorganismen, 3. Aufl., Allergie und Anaphylaxie, Bd. 1, S. 934) vertreten wird.

Letztere Eventualität wird nun anscheinend durch Tierexperimente gestützt, welche vor allem in der Argumentation CALMETTES über die Möglichkeit eines Tuberkuloseschutzes ohne Vorhandensein einer Tuberkulinempfindlichkeit eine große Rolle spielen, Versuche, deren Gültigkeit jedoch nicht restlos unbestritten sein dürfte, wie die folgende Analyse dokumentieren soll.

Wenn man untersuchen will, ob die Einverleibung eines Antigens die Produktion von Antikörpern auslöst, so wird man in der Regel in der Weise vorgehen, daß man *zum Nachweis der Antikörper die optimalen Methoden* anwendet, wobei u. a. die Wahl eines geeigneten Versuchstieres, dessen Empfindlichkeit gegen den betreffenden Test keinen allzugroßen individuellen Schwankungen unterworfen sein darf, unerläßliche Voraussetzung bildet. Dieses Moment

ist jedoch von den Autoren, welche für das Studium der *Frage* über die *Zusammenhänge* zwischen *Tuberkulinempfindlichkeit* und *Tuberkuloseschutz Meerschweinchen* als Testobjekt benutzten, nicht hinreichend gewürdigt worden. Das Meerschweinchen ist nämlich, wenn wir von den Ratten absehen, denen nach den Angaben von BOQUET und NÈGRE die Fähigkeit auf Tuberkulin zu reagieren, vollkommen abgeht, eines der tuberkulinunempfindlichsten Tiere, da die erforderlichen Tuberkulindosen im Verhältnis zu den bei anderen Spezies in Betracht kommenden Testmengen sehr beträchtliche sind. So genügen zur Feststellung der Tuberkulinempfindlichkeit nach MANTOUX beim tuberkulösen Menschen durchschnittlich 0,0001—0,00001 g Alttuberkulin intracutan appliziert; unter gleichen Einverleibungsbedingungen sind jedoch für das Meerschweinchen 0,02 g notwendig; dazu kommt, daß nach SELTER sogar sicher tuberkulöse Tiere auf die Dosis von 0,02 g nicht reagieren, Erfahrungen, die wir auf Grund eigener Beobachtungen am Hygienischen Institut der Universität Basel bestätigen können.

Unter diesen Umständen scheint es uns nicht angängig zu sein, an Hand von Versuchen an dem so wenig und ungleichmäßig tuberkulinempfindlichen Meerschweinchen die Frage nach den genetischen Zusammenhängen von Allergie gegen Tuberkulin und Immunität gegen tuberkulöse Infektion entscheiden zu wollen, und wir können daher auch den diesbezüglichen Angaben und Folgerungen zahlreicher Autoren (BALDWIN und KRAUSE, WEBB und WILLIAMS, FISCHL, BOQUET und NÈGRE, NASTA, ST. WILLIS) über die zeitliche oder absolute Dissoziation der beiden Immunitätsphänomene keinen beweisenden Wert zuerkennen.

Neben den Studien an Meerschweinchen liegen noch Untersuchungen an Rindern von CALMETTE und GUÉRIN vor, auf die sich CALMETTE wiederholt, so u. a. in dem bei der Hygienekommission des Völkerbundes eingereichten „Exposé préliminaire“ berufen hat.

Ein solches Experiment kam das erste Mal im Jahre 1914 an 10 Rindern zur Ausführung, von denen 4 als Kontrollen und 6 zur Impfung dienten; am Tage der Vaccination wurden die Versuchstiere in einen Stall mit tuberkulösen Kühen zusammengestellt und in der Folge wiederholt mit Tuberkulin geprüft. 18 Monate nach Versuchsbeginn reagierten nur 3 Kontrolltiere auf Tuberkulin, alle übrigen verhielten sich negativ; bei der 6 bzw. 12 Monate später vorgenommenen Sektion der getöteten Tiere zeigte sich, daß von den 6 vaccinierten Tieren 4 tuberkulosefrei waren, 2 jedoch deutlich spezifische Veränderungen aufwiesen und daß von den Kontrollen ein Tier vollkommen verschont war, während sich bei den 3 anderen Rindern wohl tuberkulöse Herde, aber keineswegs ausgedehntere, sondern zum Teil nur geringe Affektionen entwickelt hatten.

Der unregelmäßige Ausfall des Versuches rechtfertigt nicht den von CALMETTE gezogenen Schluß, daß die Impfung eine Schutzwirkung ausgeübt hat, und kann daher auch nicht als stichhaltiges Argument für die Auffassung der Unabhängigkeit von Tuberkuloseschutz und Tuberkulinempfindlichkeit bezeichnet werden.

Ein zweiter Versuch aus dem Jahre 1924, in dem im Gegensatz zu dem vorhergehenden die Impfung anscheinend von einem sicheren resistanzerhöhenden Effekt gewesen ist, läßt sich wiederum nicht im Sinne CALMETTES verwerten, weil trotz des negativen Ausfalls der Hautreaktion eine Empfindlichkeit gegen Tuberkulin nicht mit Bestimmtheit in Abrede gestellt werden kann. Als nämlich die Versuchstiere mit virulenten Tuberkelbacillen intravenös nachgeimpft wurden, reagierten sie unmittelbar darauf mit Temperatursteigerungen, von denen CALMETTE selber schreibt: „cette réaction brutale. . . est certainement de nature tuberculitique“, eine Auffassung, der man wohl beipflichten kann (trotzdem Allergie gegen Tuberkulin und Anaphylaxie gegen Tuberkelbacilleneiweiß noch nicht als

völlig identische Immunitätsphänomene angesprochen werden dürfen; s. auch S. 61), weil nämlich nach den Protokollen CALMETTES das einzige *vaccinierte und* gegen die subcutane Applikation von *Tuberkulin empfindliche* Tier auf die intravenöse Einspritzung von Tuberkelbacillen hin nicht reagierte, also wahrscheinlich durch die vorhergehende subcutane Prüfung mit Tuberkulin desensibilisiert war.

Das bisher vorgelegte Material stützt nicht die theoretisch gut vorstellbare Möglichkeit einer Dissoziation der Immunität gegen die tuberkulöse Infektion und Allergie gegen Tuberkulin; sie *läßt* sich aber durch *zahlreiche Versuche an Meerschweinchen belegen*, die durch *Einverleibung toter Tuberkelbacillen* gegen *Tuberkulin sensibilisiert* werden konnten, *ohne* daß eine *Schutzwirkung* zutage trat. Selbst wenn man einen Teil dieser Experimente nicht als beweiskräftig ansehen will, da bei der Nachinfektion die zur Ermittlung des Impfschutzes erforderlichen minimalen Applikationsdosen überschritten wurden, so trifft dieser Einwand sicher nicht auf die Experimente von LANGE, FREUND und JOCHIMSOHN zu, welche bei der Prüfung der mit abgetöteten Tuberkelbacillen präparierten und tuberkulinempfindlichen Meerschweinchen Bacillennengen injiziert haben, die nicht einmal das 10fache der minimalen krankmachenden Dosis betrogen; gleichwohl konnten die Autoren keinen eindeutigen Unterschied zwischen geimpften und nichtvorbehandelten Tieren konstatieren.

In diesem Zusammenhang sei auf die experimentellen Befunde von SCHNIEDER hingewiesen, welcher *Kaninchen corneal* mit Tuberkelbacillen impfte und mehrere Wochen später an der Inokulationsstelle eine Reinfektion setzte. Soweit man aus dem Bericht des Autors entnehmen kann, haftete die 2. Impfung in keinem Falle — zu welchem Zeitpunkt sie auch immer vorgenommen wurde —, doch trat bei den Tieren insoferne ein Unterschied in der Reaktionsweise zutage, als die nach 4 Wochen geprüften Kaninchen auf Einverleibung der Tuberkelbacillen hin mit akuten lokalen Symptomen antworteten, welche bei den nach 6 Wochen reinfizierten Tieren nicht zu konstatieren waren. Letztere Tiere hätten sich also nach SCHNIEDER nur als *immun gegen die Reinfektion* erwiesen, während sich bei den 2 Wochen zuvor reinfizierten Tieren *außer der spezifischen Resistenz* noch eine Anaphylaxie gegen die Tuberkelbacillenleiber manifestiert hätte. Es war also offenbar zu einer Aufspaltung der beiden Immunitätsphänomene gekommen, was dahin zu deuten ist, daß deren gegenseitige *Koordination möglich, nicht aber notwendig* sein muß.

Resumieren wir die in dem Abschnitt auf Grund der vorliegenden experimentellen Daten angestellten Überlegungen, so kommt man zu dem Resultat, daß *Tuberkulinempfindlichkeit* und *Tuberkuloseschutz nicht gleichzeitig* vorhanden zu sein brauchen und daß *vor allem aus dem Auftreten der Allergie nicht auf eine zustande gekommene Resistenzhöhung* geschlossen werden darf. Umgekehrt ist wohl ein Tuberkuloseschutz ohne Tuberkulinempfindlichkeit theoretisch denkbar, aber in Versuchen, wie wir hervorheben wollen, bisher nicht einwandfrei dargelegt. Solange dies nicht geschehen ist, scheint es angebracht zu sein, für jeden Tuberkuloseimpfstoff die Fähigkeit einer Sensibilisierung gegen Tuberkulin zu verlangen, eine Forderung, die wir noch vor allem aus einem 2. Grund unterstreichen wollen. Wir halten den *Nachweis der Sensibilisierung* bei jeder Vaccinationsmethode durch Vorbehandlung mit lebenden oder abgetöteten Tuberkelbacillen für *notwendig*, weil wir vornehmlich aus der eingetretenen Tuberkulinempfindlichkeit ersehen können, ob überhaupt die

applizierten *Bacillen in einer für die Immunisierung hinreichenden Menge* in dem Organismus zur *Ansiedelung gekommen* und ob sie *mit letzterem in Reaktion getreten sind*. Die Tuberkulinreaktion ist besonders für die Verhältnisse beim Menschen in Anbetracht seiner hochgradigen Tuberkulinempfindlichkeit *ein unentbehrlicher Indicator, der uns über die Anwesenheit des für die Immunisierung erforderlichen Antigens in wirksamer Konzentration Aufschluß gibt*.

D. Welche Konsequenzen ergeben sich aus den Ergebnissen des Experimentes für die praktische Durchführung und Aussichten einer Tuberkuloseschutzimpfung hinsichtlich folgender Fragen:

1. Die Abhängigkeit des Impfschutzes von der Stärke der bestehenden Infektion?
2. Vaccination mit toten oder lebenden Tuberkelbacillen?
3. Schützt die Impfung auch gegen eine tuberkulöse Infektion unter natürlichen Ansteckungsverhältnissen?

1. Die Abhängigkeit des Impfschutzes von der Stärke der bestehenden Infektion.

Die Wahrscheinlichkeit, daß der Grad des Impfschutzes von der Intensität der Vorbehandlung abhängt in dem Sinne, daß die Resistenz gegen die tuberkulöse Infektion zunimmt, je stärker innerhalb bestimmter Grenzen die Vorbehandlung ist, dürfte von vornherein mehr für sich haben als die umgekehrte Annahme. Dies würde, übertragen auf die Verhältnisse bei der Vaccination gegen die Tuberkulose, bedeuten, daß die Aussichten eines Organismus gegen eine zweite tuberkulöse Infektion geschützt zu werden, um so günstiger liegen, je propagierter die Infektionsprozesse sind, welche selbstverständlich nicht so ausgedehnt sein dürfen, daß durch sie die allgemeine Widerstandsfähigkeit des Organismus beeinträchtigt wird.

Systematische Untersuchungen, in denen die Frage über den Einfluß der Infektionsstärke auf dem Impfschutz bearbeitet wurde, sind bisher nur von SELTER, LANGE und LYDTIN angestellt worden. Alle sonstigen Berichte über die Relation von Infektion und Immunität, von denen in erster Linie die von P. RÖMER, HAMBURGER, BALDWIN und GARDNER genannt werden müssen, stellen mehr gelegentliche Einzelbeobachtungen dar, in denen jedoch niemals verschiedene Infektionsabstufungen mit den Resistenzgraden verglichen wurden. Soweit man aber aus den singulären Daten einen Schluß ziehen kann, ist es nur der, daß zwar auch eine milde Infektion bei Meerschweinchen zu einer Resistenz gegen die tuberkulöse Infektion führen kann, daß der Schutz aber nur ein schwächerer ist und sich häufig, so z. B. in den Versuchen von BALDWIN und GARDNER nur durch feinere, erst histologisch unterscheidbare Veränderungen gegenüber den nichtvorbehandelten Tieren nachweisen läßt.

Daß die Resistenz, welche eine sehr latent und zur Ausheilung tendierende Tuberkulose gegen eine zweite Infektion verleiht, nur eine geringe ist, geht auch aus den Untersuchungen von WILLIS (s. S. 55) hervor, auf die hier noch einmal verwiesen sei.

Was nun die experimentellen Ergebnisse von SELTER, LANGE und LYDTIN anbetrifft, so wäre zu sagen, daß die Resultate der Autoren gerade in den

entscheidenden Punkten weitgehend voneinander abweichen. SELTER will gefunden haben, daß eine latente oder chronisch verlaufende schwache Infektion bei Meerschweinchen eine völlige Immunität bewirkt und daß die Reinfektion bei Tieren, welche durch die erste Impfung deutlich krank geworden sind, von deletärem oder heilendem (?) Einfluß ist, während LANGE und LYDTIN ermittelt haben wollen, daß die lokal bleibende Tuberkulose einen erheblich geringeren Schutz erzeugt als eine fortschreitende durch virulente Bacillen verursachte Infektion.

Dieser Widerspruch läßt sich nun nicht durch den Hinweis auf die ungleichmäßige Versuchsanordnung der Autoren erledigen. LANGE, der die Befunde SELTERS einer genauen Kritik unterzogen hat, beanstandet vielmehr, daß die Versuche SELTERS zu unregelmäßig ausgefallen sind und daß bei einem großen Teil der Tiere gar nicht zu ersehen ist, ob die Vorbehandlung zu einer Infektion geführt hat. Nach seiner Ansicht waren die in den Impfstoffen SELTERS vorhandenen Tuberkelbacillen entweder tot und infektiionsunfähig oder so virulent, daß sie eine fortschreitende Erkrankung bewirkten, welchen Einwänden gewiß eine Berechtigung zukommt, da die Inkonzanz der Befunde SELTERS in der Tat eine auffallende ist. Als ein Beispiel hierfür sei folgende Stelle aus der Arbeit SELTERS wiedergegeben¹. „Dieser Versuch war kurze Zeit nach dem ersten angesetzt und litt unter dem gleichen Mißgeschick, da die reinfizierten Bacillen nur eine sehr geringe Virulenz hatten. Die nicht reinfizierten Tiere haben sich der Infektion gegenüber sehr verschieden empfänglich gezeigt. Während 2 Tiere nach 6½ Wochen und 3 Monaten noch keine Krankheitserscheinungen erkennen ließen, finden wir 1 Tier nach 4½ Monaten stark tuberkulös. Von den übrigen 4 Tieren haben nach 11 Monaten 2 eine starke Tuberkulose, während bei den anderen die Infektion kaum sichtbar geworden ist.“

SELTNER macht für den ungleichmäßigen Ausfall seiner Versuche die individuelle Disposition der Meerschweinchen gegen die tuberkulöse Infektion verantwortlich, ein Umstand, der zweifellos auch nach unserem Ermessen von erheblicher Bedeutung für den Ablauf der Krankheit sein kann. Dies ändert jedoch nichts an der Tatsache, daß infolge der Unregelmäßigkeit der Befunde SELTERS die Beweiskraft seiner Angaben erhebliche Einbuße erleidet; es ist auch ferner in Betracht zu ziehen, daß die von SELTER beschriebene Irregularität der Ergebnisse bei LANGE und LYDTIN nicht beobachtet wurde, aus welchem Grunde uns die von letzteren Autoren gezogenen Schlüsse wesentlich besser gestützt zu sein scheinen. Gleichwohl möchten wir eine *definitive* Stellungnahme so lange ablehnen, als bis durch weitere Versuche von 3. Seite die Widersprüche geklärt sind; unsere *vorläufige* Auffassung, die wir aus allgemeinen Überlegungen heraus über die Beziehung zwischen Immunisierung und schließlichen Impfeffekt und nach dem Eindruck der bisher publizierten Versuche vertreten, ist, daß der *Impfschutz* gegen die tuberkulöse Infektion *um so intensiver* ausgeprägt sein wird, *je ausgedehnter* innerhalb bestimmter Grenzen die *Krankheitsprozesse* sind^{2, 3}.

¹ SELTER: Z. Hyg. 95, 168.

² Wir führen in diesem Zusammenhang Beobachtungen von LANGE und BRUNZEMA an, die ein spontanes Vorkommen von Superinfektionen bei Meerschweinchen beschrieben haben, welche einige Wochen vorher infiziert waren. Die Autoren nehmen an, daß sich die Tiere, welche sich in dem „Frühstadium der Allergie“ befanden, von ihren eigenen Primäraffekten aus angesteckt haben und ergänzen ihre Befunde durch künstliche

Die Prognose einer Tuberkuloseschutzimpfung durch Einverleibung lebender, vermehrungstüchtiger Tuberkelbacillen wäre demnach *keine sehr günstige*, weil offenbar der Einsatz, den man für einen sicheren Schutz gegen die tuberkulöse Superinfektion zahlt, ein hoher, d. h. für den Organismus gefährlicher ist.

2. Zur Frage der Vaccination mit lebenden oder toten Tuberkelbacillen.

Wir werden im speziellen Teil unsere Ausführungen über die einzelnen Immunisierungsversuche mit toten Bacillen referieren; hier sollen nur kurz die *prinzipiellen Möglichkeiten* einer Impfung mit abgetöteten Tuberkelbacillen diskutiert werden, wobei von vornherein gesagt sei, daß wir die Aussichten einer solchen nicht hoch einschätzen, aber andererseits *nicht völlig negieren*, obzwar wir zu der Auffassung neigen, daß die Chancen des Impfschutzes mit der Stärke der Infektion wachsen. Unserer Ansicht nach liegt deswegen kein Anlaß vor, das Gelingen einer Immunisierung durch Applikation toter Bacillen gänzlich in Abrede zu stellen, weil auch *abgetötete Tuberkelbacillen* nachweislich *antigene* Wirkung entfalten können, von der wir freilich nicht wissen, ob sie 1. dieselbe ist, welche die Entstehung einer antiinfektiösen Immunität bedingt (s. S. 63) und ob sie 2. in ihrer Stärke mit der lebender Bacillen gleichgesetzt werden kann.

Die antigene Fähigkeit toter Tuberkelbacillen erkennen wir u. a. an deren Vermögen eine Tuberkulinempfindlichkeit zu erzeugen, die sowohl in Experimenten am Menschen (BESSAU u. a.) wie auch bei Meerschweinchen (UNGERMANN, PETROFF, ZINSSER, LANGER, FERNBACH, BOECKER, BOECKER und NAKAYAMA, LANGE und FREUND, SELMA MEYER u. a. [Literatur s. auch bei LANGE und FREUND]) nachgewiesen werden konnte. Nun soll zwar die Sensibilisierung gegen Tuberkulin durch Vorbehandlung mit toten Bacillen nach Ansicht vieler Autoren nicht konstant gelingen und auch nicht so typisch sein wie die des tuberkulösen Organismus, doch erhielten PETROFF, BRANCH und JENNINGS in einem Versuch 140 Meerschweinchen in 95 % der Fälle eindeutig positive Resultate; es sei auch erwähnt, daß NAKAYAMA bei Meerschweinchen noch am 250. Tag nach der Impfung mit toten Tuberkelbacillen eine intracutane Tuberkulinreaktion auszulösen imstande war, ein Ergebnis, welches für ein relativ stärkeres antigenes Vermögen der abgetöteten Bacillen mit längere Zeit dauernder Nachwirkung sprechen dürfte.

Die 2. gemeinsame Eigenschaft, welche tote und lebende Bacillen besitzen, ist ihre zuerst von PRUDDEN und HODENPYLL, später von zahlreichen Autoren (STERNBERG, LEWANDOWSKY u. a.) nachgewiesene Fähigkeit, nach der Injektion tuberkulöse Veränderungen hervorzurufen, welche sich von den durch lebende Bacillen erzeugten nur wenig oder gar nicht unterscheiden. Doch kann man aus dieser Tatsache nur ableiten, daß eine bestimmte Reaktionsfähigkeit des Tuberkelbacillus, die in Zusammenhang mit den tuberkulösen

Superinfektionsversuche, welche sie 3 Wochen nach der ersten Impfung mit Erfolg ausführen konnten.

³ Neuerdings haben JENSEN und ORSKOV Versuche an tuberkulösen Meerschweinchen mitgeteilt, die sich um so weniger resistent gegen eine Nachinfektion erwiesen, je schwächer die Vorbehandlung war.

Gewebsveränderungen steht, durch die Abtötung nicht sichtbar aufgehoben ist; irgendwelche bindende Schlüsse, daß die Integrität des in den Bacillen vorhandenen Antigens durch den Abtötungsprozeß nicht beeinträchtigt wird, können wir aus diesen Beobachtungen schon deswegen nicht ziehen, da ja auch das Vermögen lebender Bacillen, tuberkulöse Veränderungen hervorzurufen, nicht als eine spezifische Leistung der Mikroorganismen bezeichnet werden darf.

Zusammenfassend möchten wir die Frage nach den Aussichten einer Immunisierung mit toten Tuberkelbacillen für die Praxis dahin beantworten, daß die Anwendung von Vaccins, in welchen sich abgetötete Bacillen befinden, vielleicht doch von einem gewissen Schutzeffekt sein kann; ja, es ist nicht einmal gesagt, daß dieser dem durch die Einverleibung lebender Bacillen hervorgerufenen Schutz nachsteht, nämlich dann, wenn die verimpften lebenden Keime so wenig infektiös sind, daß ihnen eine pathogene Wirkung stärkeren Grades abgeht; in diesem Falle dürfte der Impfeffekt toter und lebender Bacillen nahezu gleichmäßig gering sein.

3. Schützt eine Impfung gegen eine tuberkulöse Infektion unter natürlichen Verhältnissen?

Das spontane Auftreten der Tuberkulose ist unter den kleineren Laboratoriumstieren so außerordentlich selten, daß z. B. Meerschweinchen oder Kaninchen für die Untersuchung der Frage nur mit einer gewissen Einschränkung verwertbar sind. Wir sagen mit einer gewissen und nicht völligen Einschränkung, weil Meerschweinchen, um die es sich bei den Immunisierungsversuchen gegen die tuberkulöse Infektion vor allem handelt, nach künstlicher Infektion gesunde Tiere durch Kontakt anzustecken vermögen, und weil außerdem eine artifizielle Infektion bei dieser Spezies auf einem Wege möglich ist, der bei den höheren Säugern den häufigsten natürlichen Ansteckungsmodus darstellt, nämlich durch Inhalation.

Setzt man bei Meerschweinchen durch subcutane Einspritzung von Tuberkelbacillen eine Infektion und bringt man nach dem Vorgang von RÖMER die Tiere mit nicht vorbehandelten Kontrollen in einen engen Käfig, in welchem sich Meerschweinchen mit offen tuberkulösen Geschwüren befinden, so stecken sich die geimpften Tiere im Gegensatz zu den Meerschweinchen ohne Vorbehandlung nicht an; ebenso kann man, wie bereits erwähnt, nach HAMBURGER und TOYOFUKU, RÖMER, SELTER, LANGE und LYDTIN, BIELING und SCHWARTZ u. a. (s. auch S. 47) bei Meerschweinchen oder Kaninchen durch die subcutane bzw. intravenöse Vorbehandlung mit lebenden Tuberkelbacillen eine mehr oder minder ausgesprochene Resistenz gegen die Infektion durch Einatmung und nach RÖMER auch gegen die Infektion durch Fütterung erzeugen. Die Möglichkeit, daß die Impfung gegen eine intratracheale oder etwaige enterale Ansteckung wirksam ist, scheint demnach nicht unwahrscheinlich zu sein, nur muß man berücksichtigen, daß die hier vorliegende Frage mit der Feststellung eines Impfschutzes gegen eine *einmalige*, den natürlichen Verhältnissen angepaßte Infektion um die es sich bei den eben angeführten Versuchen in 1. Linie gehandelt hat, nicht erledigt ist, da unter den Bedingungen der Praxis mit *wiederholten* Ansteckungsmöglichkeiten gerechnet werden muß. Die Wiedergabe der einzelnen

Impfverfahren und der Prüfungsergebnisse an Kälbern, welche einer wiederholten Infektion mit tuberkulösen Rindern exponiert waren, wird zeigen, wie vorsichtig man bei der Verwertung der Laboratoriumserfahrungen sein muß, selbst dann, wenn diese unter noch so naturgetreuen Verhältnissen gewonnen wurden.

E. Experimentelle Untersuchungen über Schutzimpfung gegen tuberkulöse Infektion nach Vorbehandlung:

1. Mit abgetöteten Tuberkelbacillen.
2. Mit lebenden Tuberkelbacillen. a) Mit vollvirulenten Bacillen. b) Mit „avirulenten“ Bacillen (ausgenommen BCG).

1. Immunisierung mit abgetöteten Bacillen.

Die Ansichten, ob es möglich sei, mit toten Tuberkelbacillen einen Impfschutz zu erzielen, gehen auseinander, und die meisten Autoren glauben nicht, daß eine Immunisierung auf diesem Wege Aussicht auf Erfolg hat. Wir wollen zuerst die negativ ausgefallenen Versuche wiedergeben, welche für die ablehnende Einstellung besonders entscheidend waren.

Nach den alten vergeblichen Bemühungen von R. KOCH und später von BOQUET und NÈGRE (l. c.) und anderen Autoren, die aber sämtlich nicht geeignet zur Wiedergabe und kritischen Besprechungen sind, da es sich immer nur um kleine Versuchsserien gehandelt hat, berichteten zuerst UHLENHUTH und JOETTEN¹ über zahlreiche Immunisierungsversuche mit toten Bacillen, deren Abtötung auf folgende Weise vorgenommen wurde:

1. durch Behandlung mit Trichloräthylen,
2. „ Zertrümmerung nach KOCH,
3. „ zweistündigen Aufenthalt im Dampftopf bei 100° C,
4. „ einhalbstündige Einwirkung von Trockenhitze bei 150° C,
5. „ Einwirkung von Antiformin.

Mit größeren Mengen (200—400 mg) dieser Impfstoffe wurden zahlreiche Meerschweinchen und Kaninchen durch eine oder wiederholte Injektionen, sowie mehrere Rinder und zwei Esel auf verschiedenem Applikationswege vorbehandelt. Die für die fast stets unter künstlichen Bedingungen ausgeführte Nachinfektion verwandten Dosen schwankten bei den Meerschweinchen zwischen $\frac{1}{1000}$ und $\frac{1}{100\ 000}$ mg, bei den Kaninchen zwischen $\frac{1}{100}$ und $\frac{1}{10\ 000}$ mg. Das Resultat dieser Versuche war, daß die Mehrzahl der Kontrolltiere vor den vaccinierten starben, daß aber kein geimpftes Tier geschützt blieb und sämtliche Meerschweinchen usw. an Tuberkulose zugrunde gingen. Obgleich die Impfung unter allen möglichen Variationen der Dosierung vorgenommen wurde, wurde eine Immunität auch gegen eine schwächere Nachinfektion nicht erzielt.

SELTNER arbeitete mit humanen Bacillen, die er durch Zerreiben und anschließende Behandlung mit Carbonsäure, bzw. Pepsin oder Trypsin abgetötet hatte. Bei der Reinfektion der Meerschweinchen wurden jedem Tier 500 000 Bacillen² subcutan oder intravenös injiziert mit dem Ergebnis, daß sämtliche 42 Meerschweinchen an der Infektion in gleicher Weise wie die Kontrollen zugrunde gingen.

¹ Zit. nach UHLENHUTH: Beitr. Klin. Tbk. 67, 241 (1927).

² Nach den Einwänden von B. LANGE ist es fraglich, ob die *Dosierung* eine annähernd genaue war.

DOLD prüfte die Frage der Schutzimpfung mit toten Bacillen an Meerschweinchen mit einem von G. SEIFFERTH hergestellten Impfstoff, der aus Tuberkelbacillen bestand, die durch vorsichtiges Erwärmen im Vakuum unter Zusatz von Natronlauge und Aceton aufgelöst waren. Nach einleitender Vorbehandlung mit diesem Vaccin schlossen sich mehrere Impfungen mit einem von DOLD selbst gewonnenen Impfstoff an, welcher abgetötete intakte Tuberkelbacillen vom Typus humanus enthielt. Die Prüfung, welche durch 4malige intracutane Applikation von je $\frac{1}{50}$ mg Tuberkelbacillen vorgenommen wurde, ergab keinen Unterschied zwischen 20 vorbehandelten Tieren und 20 Kontrollen, da nach 1jähriger Beobachtungszeit in beiden Serien nur noch 1 Tier lebte und alle Meerschweinchen bei der Sektion mehr oder weniger ausgedehnte Veränderungen zeigten.

H. SCHRÖDER präparierte einen Impfstoff, indem er Reinkulturen humaner oder boviner Tuberkelbacillen mit Thymus-, bzw. Milz- oder Leberextrakt mischte und die Gemenge bis zu 4 Wochen im Thermostaten bei 37° C hielt, wobei die Bacillen abstarben. Die auf diese Weise erhaltenen Vaccins waren nach seinen Angaben imstande, Meerschweinchen und Kaninchen durch wiederholte parenterale Applikation einen beträchtlichen Impfschutz zu verleihen, der in einer längeren Lebensdauer der Tiere und in geringerer Ausbreitung der tuberkulösen Prozesse zum Ausdruck kam. LANGE, JOCHIMSEN und MAGAT, welche die Befunde SCHRÖDERS an Kaninchen überprüften, wollen zwar auch eine Resistenzerhöhung gesehen haben, fanden aber, daß diese nur minimal war und sich in ihrer Stärke kaum von der unterschied, die man nach der Impfung mit *Helpin*, einer Glycerinaufschwemmung von Lecithin, beobachten konnte; daß die Vorbehandlung mit dem SCHRÖDERSCHEN Vaccin zu einer geringen Erhöhung der Widerstandskraft führt, geht auch aus Studien von BÜRGERS an Meerschweinchen, sowie von KIRCHNER und SCHNIEDER an Affen hervor.

LANGE, FREUND und JOCHIMSEN haben vor einigen Jahren eine Immunisierung mit in der Hitze abgetöteten Bacillen an Meerschweinchen versucht und sich einer Anordnung bedient, die von der aller früheren Autoren dadurch abwich, daß bei der intracutanen Nachinfektion nur minimale Dosen von $\frac{1}{1\ 000\ 000}$ — $\frac{1}{10\ 000\ 000}$ mg appliziert wurden. Die kleinste tödliche Dosis ihres Stammes lag bei $\frac{1}{100\ 000\ 000}$ mg, wobei aber schon ein Teil der Tiere nicht mehr erkrankte. Die Vorbehandlung erfolgte durch mehrfache Injektionen (intracutan, subcutan, intraperitoneal) mit zwei verschiedenen Impfstoffen, welche beide durch Hitze abgetötete Tuberkelbacillen enthielten. Trotz der milden Nachinfektion ging bei 54 Tieren in 54% (= 29 Meerschweinchen) die Nachinfektion in Form des Primäraffektes an, während von 36 Kontrolltieren 86% (= 31 Tiere) tuberkulös wurden. Auch bei der Untersuchung der inneren Organe auf tuberkulöse Veränderungen ergab sich nur eine geringe Differenz zugunsten der geimpften Tiere.

In diesen Versuchen kann man also nicht von einem gelungenen Impfschutz sprechen, höchstens, wie es auch LANGE und Mitarbeiter tun, von einer beschränkten Resistenzerhöhung.

Ähnlich äußern sich LANGE, JOCHIMSEN und MAGAT über spätere Immunisierungsversuche an Kaninchen, die gleichfalls mit abgetöteten bovinen Tuberkelbacillen geimpft wurden. Es gelang zwar den Verlauf der Infektion abzuschwächen, aber niemals das Angehen der Infektion zu verhindern. Da von

LANGE und Mitarbeitern fast die gleichen Resultate durch Vorbehandlung mit Helpin erhalten wurden, ist hier mit Sicherheit anzunehmen, daß bei diesen Ergebnissen eine *unspezifische* Resistenzhöhung vorliegt.

Nach diesen negativen, bzw. zweifelhaften Befunden seien die Experimente derjenigen Autoren wiedergegeben, die durch Einverleibung toter Bacillen einen *deutlichen immunisatorischen* Effekt erzielt haben wollen.

PETROFF, BRANCH und JENNINGS (l. c.) impften 66 Meerschweinchen intraperitoneal mit durch Hitze abgetöteten humanen Tuberkelbacillen. Die Tiere erhielten in 3tägigen Intervallen 3mal 2,5 mg Bacillen und wurden fast sämtlich tuberkulinempfindlich. 4 Wochen nach der ersten Impfung erfolgte die subcutane Infektion mit einem humanen Tuberkelbacillenstamm, wobei die Autoren 22 Tiere mit 440, 22 mit 4400 und die restlichen mit 44000 Bacillen infizierten; in jeder Gruppe standen 22 Infektionskontrollen zur Verfügung. Das Resultat am 291. Tag nach der Impfung war wie folgt:

In der am stärksten infizierten Serie mit 44 000 Bacillen waren 20 Kontrolltiere gestorben, während von den vorbehandelten Meerschweinchen 9 mit tuberkulösen Veränderungen zugrunde gegangen waren. Die Todesziffer zwischen Infektionskontrollen und vaccinierten Tieren verhält sich in Prozentzahlen wiedergegeben wie 91 : 45,5; die durchschnittliche Lebensdauer betrug bei den Kontrolltieren 150, bei den vaccinierten Tieren 240 Tage; der erste Exitus letalis war bei den Kontrollen am 63. Tag, bei den geimpften Meerschweinchen am 150. Tage zu verzeichnen. Ähnliche Resultate ergaben sich, besonders hinsichtlich der Todestage und der durchschnittlichen Lebensdauer, in den beiden anderen Versuchsreihen, doch waren diese Serien zur Zeit der Publikation noch nicht abgeschlossen, da die Kontrollen infolge schwächerer Infektion sich noch in größerer Zahl am Leben befanden.

Aus den fertigen Versuchen kann man aber entnehmen, daß ein Unterschied zwischen den vaccinierten und nichtbehandelten Meerschweinchen vorhanden war. Zwar kann auch hier noch nicht die Rede von einem Impfschutz stärkeren Grades sein; eine deutliche Resistenzsteigerung war aber jedenfalls eingetreten.

Über die Ausbildung eines Schutzes nach Injektion toter Bacillen hat wiederholt RAW berichtet. In seiner ersten Mitteilung wird ein Versuch an 10 Kaninchen geschildert, von denen 5 Tiere als Infektionskontrollen dienten, während die andere Hälfte zweimal mit 0,01 mg eines Vaccins subcutan injiziert wurde, welches in der Hitze abgetötete Tuberkelbacillen vom Typus humanus enthielt. Nach 4 Wochen erfolgte die Nachinfektion mit 0,1 mg einer Tuberkelbacillenkultur vom Typus bovinus. Innerhalb eines Zeitraumes von 4 Monaten waren die nichtvorbehandelten Kaninchen an Tuberkulose gestorben, die vaccinierten Tiere aber noch am Leben. Über das definitive Schicksal der Kaninchen hat RAW nichts bekanntgegeben.

In einer 2. Mitteilung berichtet derselbe Autor über eine große Versuchsserie von Kaninchen und Meerschweinchen (genaue Zahlenangaben fehlen), die mit demselben Impfstoff behandelt und mit 0,1 mg eines virulenten bovinen Stammes nachinfiziert wurden. Sämtliche Kontrollen (Anzahl?) starben innerhalb von drei Monaten an ausgedehnter Tuberkulose, hingegen gingen von den geimpften Tieren nur ein Kaninchen und zwei Meerschweinchen nach einigen Wochen an einer Septicämie zugrunde, während alle übrigen an Gewicht zunahmten und bei der Sektion nach etwa 5 Monaten an der Infektionsstelle, abgesehen von lokalen Drüsenveränderungen, keine tuberkulösen Herde zeigten.

Auf Grund dieser Resultate ist RAW dazu übergegangen, Kälber und Rinder nach seinem Verfahren zu vaccinieren. Genauere Einzelheiten über die Wirkung seines Vaccins bringt RAW leider nicht. Er sagt nur, daß bisher (1917) 600 Kälber

geimpft wurden, bei denen die Tuberkulinreaktion nach einem halben Jahre positiv war und daß die Immunität bei 120 Kälbern über dreieinhalb Jahr angehalten hat.

Von LÖWENSTEIN liegen neuere Immunisierungsversuche mit toten Bacillen vor. Zur Verwendung kamen 4 Jahre alte Glycerinbouillonkulturen, von denen man nach LÖWENSTEIN annehmen darf, daß sich in ihnen nur abgestorbene Tuberkelbacillen befinden. Diese Bacillen wurden zerrieben und Meerschweinchen subcutan bzw. intraperitoneal eingespritzt; 5 Monate später erfolgte die Prüfungsinjektion, an der die Kontrollen sämtlich innerhalb zehn Wochen starben, während die Versuchstiere noch nach einem Jahr am Leben und gesund waren.

Die Befunde von LÖWENSTEIN machen es nun doch *wahrscheinlich*, daß eine *Resistenzzeugung* gegen die tuberkulöse Infektion mit toten Bacillen *möglich* ist. Wenn gerade LÖWENSTEIN diese anscheinend am besten geglückt ist, so mag, worauf der Autor selber hinweist, der Umstand ausschlaggebend gewesen sein, daß seine Methode der Abtötung von Tuberkelbacillen eine besonders schonende ist und wahrscheinlich stärkere chemische Änderungen in der Zusammensetzung der Tuberkelbacillen vermeidet, wodurch das antigene Vermögen der Tuberkelbacillen weniger beeinträchtigt wird.

Nicht beweisend sind die Angaben von ARIMA, AOYAMA und OHNAWA über die geglückte Immunisierung von Kaninchen und Meerschweinchen mittels eines Vaccins, das aus Tuberkelbacillen bestand, die auf saponinhaltigen Nährböden kultiviert wurden und durch Behandlung mit Salzsäure angeblich abgetötet waren. Nachprüfungen von BÜRGERGERS ergaben, daß 1. nach dem Verfahren der japanischen Autoren keine zuverlässige Abtötung zu erreichen und 2., daß die resistenzerzeugende Wirkung des Impfstoffes keine sichere ist.

Zum Schluß sei noch kurz auf das Verfahren von H. LANGER eingegangen, der Meerschweinchen mit in der Hitze abgetöteten Bacillen tuberkulinempfindlich gemacht und gegen eine Nachinfektion geschützt haben will. Für den Schutzimpfungsversuch wurden im ganzen mit den Kontrollen 6 Meerschweinchen verwandt, von diesen wurden 2 vacciniert und lebten noch nach 6 Monaten, die 4 andern starben nach 1—3 Monaten. Über das definitive Schicksal der beiden vaccinierten Tiere macht LANGER keine Angaben. Späterhin berichtete LANGER, daß er nach Injektion von 5 mg seines Impfstoffes Meerschweinchen einen Schutz verleihen konnte, der noch 5 Monate nach der Vorbehandlung deutlich nachzuweisen war. In Nachprüfungen von SELIGMANN und v. GUTFELD sowie von DOLD, in denen aber teilweise (DOLD) sehr starke Nachinfektionsdosen gewählt wurden, konnte keine Schutzwirkung nachgewiesen werden. Hingegen wurden die Angaben über die Entstehung der *Tuberkulinempfindlichkeit* von LANGER und FREUND *bestätigt*, nicht aber von SELIGMANN und v. GUTFELD¹.

Fassen wir die aufgezählten Experimente der Immunisierung mit toten Bacillen zusammen, so kommt man etwa zu folgender Gesamtbetrachtung. Die zahlreichen negativen Versuche könnten darauf hinweisen, daß eine Schutzwirkung von Meerschweinchen nicht zu erzielen sei. In einigen Versuchen

¹ Während der Durchsicht der Korrektur stießen wir auf eine zur Zeit nur im Referat nachlesbare Arbeit von SOPER und DWORSKI, die über die gelungene Immunisierung von *Kaninchen* gegen eine *meningeale* Infektion mit *lebenden* und *abgetöteten* Tuberkelbacillen berichten.

(SELTER, DOLD) ist aber zur Nachinfektion eine sehr starke Dosis verwandt worden, die das 100- bis 100 000fache der minimalen tödlichen Dosis darstellt. Verwendete man geringere Infektionsdosen, so ließ sich eine leichte (LANGE und Mitarbeiter) bzw. stärkere Resistenzerhöhung (PETROFF) demonstrieren. Daß aber auch gelegentlich eine Schutzwirkung beträchtlicheren Grades bei Meerschweinchen und Kaninchen erreicht werden kann, dürfte, wenn die Mitteilungen von LÖWENSTEIN und RAW richtig sind, sehr wohl möglich sein. Leider haben die letztgenannten Autoren entweder keine größeren Versuchsserien angestellt (RAW) oder nur summarisch Bericht über ihre Ergebnisse (RAW und LÖWENSTEIN) bisher erstattet, so daß keine sicheren Aussagen gemacht werden können, worauf ihre besseren Erfolge zurückzuführen sind. Möglicherweise spielt die Art der Abtötung bei den zur Immunisierung verwandten Tuberkelbacillen eine Rolle. Auf alle Fälle liegt auf Grund der experimentellen Ergebnisse kein Anlaß zur Behauptung vor, daß eine Resistenzerzeugung mit toten Bacillen völlig aussichtslos sei, dies um so weniger, wenn man in Betracht zieht, daß negativ ausgelaufene Versuche in großer Menge nur bei den für die Tuberkuloseinfektion hoch empfindlichen Meerschweinchen angestellt wurden.

2. Immunisierungsversuche mit lebenden Tuberkelbacillen.

a) Mit vollvirulenten Bacillen.

WEBB und WILLIAMS injizierten Meerschweinchen mit lebenden humanen Tuberkelbacillen, indem sie die Behandlung mit einem Bacillus begannen und langsam die Dosen bis 140 000 Bacillen steigerten. Nach neunmonatlicher Beobachtung reagierten die Meerschweinchen nicht auf Tuberkulin und erwiesen sich bei der Sektion als tuberkulosefrei.

GILBERT und FORSTER¹ sowie LIEB konnten bei 2 Affen und Kaninchen die Angaben von WEBB und WILLIAMS bestätigen.

Später wiederholten WEBB und WILLIAMS an drei Affen ihre Versuche mit positivem Resultat. Ein Affe widerstand nach einschleichender Behandlung der sechsfachen für Meerschweinchen tödlichen Dosis, die beiden anderen Affen sogar einer Infektionsmenge, welche nach ihrer Rechnung 12 000 Meerschweinchen töten konnte. Rückübertragungsversuche von den verschiedenen Organen und Lymphknoten auf Meerschweinchen fielen negativ aus.

Soweit ein Urteil angesichts der Spärlichkeit des Materiales abgegeben werden kann, handelt es sich bei den Immunisierungsversuchen durch Einverleibung vereinzelter virulenter Tuberkelbacillen mit Steigerung der Dosen um ein Verfahren, das experimentell an Tieren überprüft zu werden verdient. Voraussetzung für das Gelingen solcher Experimente ist selbstverständlich ein einwandfreies quantitatives Arbeiten, damit auch nicht mehr und nicht weniger als die beabsichtigte Bakterienzahl einverleibt wird. Die Schwierigkeiten dürften dabei keine unüberwindlichen sein, weil seit der Einführung des Mikromanipulators in die bakteriologische Technik die Isolierung vereinzelter und zählbarer Bakterien bei hinreichender Übung unschwer möglich ist.

b) Die Immunisierungsmethoden mit „avirulenten“ Tuberkelbacillen.

Alle Autoren, die mit lebenden Tuberkelbacillen experimentiert haben, und noch experimentieren, waren und sind sich darüber klar, daß die

¹ Zit. nach CALMETTE: La vaccination préventive contre la tuberculose, S. 54. 1927.

Brauchbarkeit eines Impfverfahrens von der Stärke des Schutzes zu dem Grad der Ungefährlichkeit der Impfung abhängt. Daher drehte sich ein großer Teil der Versuche immer wieder um die Frage nach den Möglichkeiten, eine Infektion zu setzen, die relativ harmlos ist, andererseits aber doch lange Zeit bestehen bleibt, da von der Mehrzahl der Forscher angenommen wurde, daß die Dauer der Infektion von Einfluß auf das Anhalten und die Stärke der Immunität ist. Um eine milde Infektion zu erzeugen, gibt es nun im wesentlichen zwei Möglichkeiten: 1. die Verwendung von artfremden und 2. von künstlich abgeschwächten Tuberkelbacillen.

a) Infektion mit artfremden Tuberkelbacillen.

Die Verwendung artverschiedener Tuberkelbacillen für die Vaccination beruht zunächst einmal auf der Tatsache, daß Tuberkelbacillen des Typus *humanus*, des Typus *avium* oder des Typus der Kaltblütertuberkulose wenig pathogen für das *Rind* sind, indem subcutane oder intravenöse Injektionen der artfremden Tuberkelbacillen in nicht zu starken Dosen vertragen werden. Ob eine gleiche relativ gute Verträglichkeit für artverschiedene Tuberkelbacillen bei dem *Menschen* besteht, ist nicht so sicher und kann mit einem größeren Maß von Bestimmtheit nur von den Kaltblütertuberkelbacillen angenommen werden (MÖLLER, FRIEDMANN), nicht aber von denen des Typus *bovinus* oder *avium*, die bekanntlich unter Umständen eine hohe pathogene Wirkung zu entfalten imstande sind.

Eine Schutzimpfung mit artfremden Bacillen darf in der Praxis selbstverständlich erst dann versucht werden, nachdem im Experiment gezeigt ist, daß auch die Vorbehandlung mit artverschiedenen Tuberkelbacillen eine Resistenzerhöhung bedingt. Bei Meerschweinchen hat nun RÖMER demonstriert, daß eine Infektion mit *bovinen* Bacillen gegen die Superinfektion mit *humanen* schützt. SELTER kam zu demselben Ergebnis und ermittelte außerdem, daß die Vorbehandlung mit *humanen* Bacillen eine deutliche Immunität gegen *bovine* zur Folge hat. Freilich ist bei diesen Resultaten zu bedenken, daß den Autoren als Versuchsobjekt das für beide Tuberkelbacillentypen gleichmäßig empfindliche Meerschweinchen gedient hat. Die Versuche von KOCH und v. BEHRING lehren aber, daß auch bei Rindern eine Resistenzerzeugung gegen die Infektion mit *bovinen* Tuberkelbacillen durch Vorbehandlung mit menschlichen Tuberkelbacillen möglich ist.

Ungünstig scheinen aber die Aussichten bei der Immunisierung mit Bacillen der Kaltblüter- und Geflügeltuberkulose zu sein. Die Angaben von FRIEDMANN, daß die Vorbehandlung mit Schildkrötenbacillen Meerschweinchen und Rinder gegen eine Infektion mit menschlichen Tuberkelbacillen zu schützen vermag, sind bei genauer Durchsicht der Protokolle nicht überzeugend, da die Beobachtungszeit der Tiere eine zu kurze war und genauere Daten überhaupt nicht publiziert wurden. Ohne auf die ganze Literatur der Meerschweinchenversuche mit „Friedmannbacillen“ eingehen zu wollen, in welchen keine immunisierende Wirkung festgestellt werden konnte, seien nur die letzten Untersuchungen von SELTER über diesen Gegenstand berichtet, der zusammenfassend sagt, daß die Vorbehandlung mit Friedmannbacillen nicht die Spur einer immunisierenden Wirkung ergeben, sondern eher den Infektionsverlauf verstärkt hat.

Ebenso liegen keine beweisenden Experimente vor, wie schon von KOCH und Mitarbeitern festgestellt wurde, daß eine Immunisierung von Säugern mit Bacillen der Hühnertuberkulose durchführbar ist. In späteren Versuchen gelang es KRAUS und VOLK nicht, Affen gegen eine Superinfektion an den Augenbrauen zu schützen, wenn die Vorbehandlung mit Bacillen der Geflügeltuberkulose erfolgte, während im Parallelversuch unter Verwendung humaner Bacillen eine Schutzwirkung zu Tage getreten sein soll.

Wenn in den Experimenten mit Kaltblüter- und Vogeltuberkulosebacillen eine Resistenzhöhung gegen artfremde Bacillen bisher nicht erhalten wurde, so liegt die Ursache möglicherweise darin, daß die erste Infektion nicht gehaftet hat. Da es aber auch Vogeltuberkulosebacillen gibt, die Säugetiere wie Meerschweinchen, Kaninchen, Mäuse (vgl. die Zusammenstellung von L. RABINOWITSCH)¹ und nach LÖWENSTEIN auch für Menschen infektiös sein können, so soll die Möglichkeit einer Immunisierung auf diesem Wege nicht ausgeschlossen werden. Vorläufig dürfen wir nur sagen, daß eine Resistenz-erzeugung durch Einverleibung artfremder Tuberkelbacillen nur bei humanen und bovinen Stämmen demonstriert werden konnte.

β) Infektion mit künstlich abgeschwächten Tuberkelbacillen.

Eine Abschwächung kann einmal erreicht werden durch längere Zeit fortgesetzte Kultivierung auf Nährböden. Diesen Weg hat z. B. UHLENHUTH beschritten, welcher einen bovinen Stamm 21 Jahre fortführte, wodurch ein starker Virulenzverlust eintrat. Eine Abschwächung erzielt man nach SELTER schneller, wenn man die Kulturen statt 3—4 Wochen nur alle 7 Wochen überimpft. Auf diese Weise ging die Pathogenität eines hochvirulenten Stammes so weit zurück, daß Meerschweinchen nach intraperitonealer Infektion mit 1000 Bacillen nach 10 Monaten mit tuberkulösen Organveränderungen sich am Leben befanden (vgl. aber die Einwände von B. LANGE gegen die Versuche SELTERS; S. 67). Auch auf chemischem Wege hat man eine Virulenzabschwächung herbeizuführen gesucht; es sei hier nur das Verfahren von CALMETTE erwähnt, der Tuberkelbacillen auf Kartoffelnährböden, die in Galle gekocht waren, gezüchtet hat. Schließlich kann man auch nach dem Vorgange von SELTER die einzelnen Verfahren miteinander kombinieren, doch soll auf diese Methode erst bei der speziellen Besprechung der Vaccinationsverfahren eingegangen werden.

F. Die verschiedenen Schutzimpfungsverfahren mit lebenden avirulenten Tuberkelbacillen gegen die Rindertuberkulose.

Unter den Versuchen einer Immunisierung gegen die Tuberkulose nehmen die Methoden mit avirulenten *lebenden* Bacillen entsprechend der von den meisten Autoren vertretenen Auffassung der Tuberkuloseimmunität als Infektionsimmunität den größten Raum ein. Wir werden aber bei der Aufzählung nicht alle Verfahren wiedergeben, sondern nur die, welche einer gründlicheren experimentellen und klinischen Durcharbeitung unterzogen wurden.

Methode von v. BEHRING (Bovovaccination). In Gemeinschaft mit seinen Mitarbeitern RÖMER und RUPPEL machte v. BEHRING im Jahre 1902 die Mitteilung, daß es ihm geglückt sei, durch intravenöse Injektion menschlicher

¹ L. RABINOWITSCH: Dtsch. med. Wschr. 1904, 1675.

Tuberkelbacillen Rinder gegen eine künstliche Infektion mit Perlsuchtbacillen zu immunisieren. Er schlug vor, seine Kultur, welche er später noch durch Trocknen im Vakuum abschwächte, zur Schutzimpfung zu benutzen und empfahl, die Vaccination bei Kälbern durch intravenöse Einspritzung möglichst in den ersten Lebensmonaten vorzunehmen.

v. BEHRINGS Experimente wurden besonders von KOCH und Mitarbeitern einer Kritik unterzogen. Diese Autoren wandten ein, daß BEHRING nicht einen einzigen Versuch veröffentlicht hat, in welchem sich ein Tier, das nach seinen Angaben geimpft war, gegen die Kontrollinfektion als immun erwiesen hat. Wenn Protokolle über eine gelungene Immunisierung vorgelegt wurden, so handelte es sich stets um Tiere, die nicht nur mit menschlichen Tuberkelbacillen, sondern noch vor der Prüfungsinjektion mit wenig virulenten Perlsuchtbacillen behandelt waren. Aber auch diese Tiere zeigten bei der Sektion teilweise erhebliche tuberkulöse Veränderungen.

Obgleich also die experimentellen Unterlagen nicht überzeugen konnten, wurde zunächst das BEHRINGSsche Vaccin in der Praxis ausprobt, wobei aber die Resultate sehr widersprechend ausfielen, ohne daß zunächst eine Ursache für die differenten Befunde ermittelt werden konnte. Es wurden daher Kommissionen eingesetzt, welche die experimentellen Angaben BEHRINGSs zu überprüfen hatten. Ein solcher Bericht, von ROSSIGNOL und VALLÉE erstattet, sei in extenso wiedergegeben:

Es wurden 21 nicht auf Tuberkulin reagierende Kälber zweimal geimpft. Ein Tier starb interkurrent nach 57 Tagen, ein zweites wurde 11 Monate nach der Impfung getötet. Beide Tiere waren tuberkulosefrei. Die übrigen 19 wurden in 4 Gruppen geteilt. Gruppe 1 mit 6 vaccinierten Tieren und 6 Kontrollen erhielt die Reinjektion mit bovinen Tuberkelbacillen auf intravenösem Wege. Von den Kontrollen starben 3 nach ungefähr einem Monat an Tuberkulose. Die anderen 3 Rinder wurden später getötet und wiesen schwere tuberkulöse Veränderungen auf. Von den geimpften Tieren starb keines. Bei der Sektion der nach einigen Monaten getöteten Tiere zeigten 4 gar keine, 2 leichte tuberkulöse Veränderungen der Lungenlymphdrüsen.

Die zweite Gruppe bestand aus 2 geimpften und 2 nicht vorbehandelten Tiere, die einer Kontaktinfektion ausgesetzt wurden. Die Kontrollen wiesen bei der Tötung nach 6 Monaten ausgedehnte tuberkulöse Veränderungen auf. Bei einem vaccinierten Tier fanden sich nach einem Jahr gleichfalls zahlreiche tuberkulöse Herde, das andere zeigte nur einen kleinen Herd auf der linken Tonsille.

In Gruppe 3 waren 7 geimpfte und 7 Kontrolltiere, welche subcutan nachinfiziert wurden. Die Sektion ergab schwere lokale und pulmonale tuberkulöse Prozesse bei den Kontrollen, geringe oder gar keine Veränderungen bei den vaccinierten Tieren.

In der Gruppe 4 wurden 4 Kälber auf die Dauer der entstandenen Immunität geprüft. 2 Tiere erhielten nach einem Jahr die Prüfungsdosis intravenös injiziert. Ein Kalb starb nach 47 Tagen; das andere, welches nach einem Jahr bei gutem Befinden getötet wurde, hatte aber eine allgemeine Tuberkulose. Die restlichen zwei vaccinierten Kälber wurden nach 2 Jahren unter natürlichen Infektionsbedingungen geprüft. Beide erwiesen sich als tuberkulös.

Aus diesen Daten kann man folgendes entnehmen. Die bovovaccinierten Tiere waren relativ immun gegen eine Nachinfektion unter künstlichen Bedingungen. Unter den Verhältnissen einer natürlichen Nachinfektion war der Schutz beträchtlich geringer und nach zwei Jahren vollständig erloschen. Aber auch die Resistenz gegen eine künstliche Infektion ließ sich bereits nach einem Jahr nicht mehr nachweisen.

Als ROSSIGNOL und VALLÉE später die Versuche wieder aufnahmen, kamen sie zu dem Resultat, daß die Immunität gegen eine künstliche Infektion schon 3 Monate nach der Impfung verschwindet und gegen eine Infektion unter natürlichen Bedingungen überhaupt wenig ausgesprochen ist, bzw. daß sie, falls vorhanden, nur kurze Zeit anhält. Auch WEBER, TITZE und JÖRN, die 206 gesunde Rinder impften, sowie EBER, der 108 Kälber vaccinierte, stellten fest, daß die Resistenz nach einem Jahr erlischt. Schließlich sagte RÖMER, der Mitarbeiter v. BEHRINGS selbst, daß sich der Impfschutz bloß auf ein Jahr erstreckte und riet daher die Impfung zu wiederholen; doch setzte sich diese Modifikation nicht durch, da sich nunmehr ein neues Gefahrenmoment einstellte, nämlich die Ausscheidung der Bacillen durch die Milch.

Die Geschichte der Bovovaccination ist lehrreich, zeigt sie uns doch, wo die Schwierigkeiten einer Schutzimpfung liegen, die sich auch bei allen späteren Verfahren in gleichem Maße bemerkbar machten. So geht aus den Untersuchungen mit dem BEHRINGSchen Impfstoff hervor, daß man 1. aus einer Immunität gegen die künstliche Nachinfektion noch nicht auf das Vorhandensein einer Resistenz gegen die Ansteckung unter natürlichen Verhältnissen zu schließen berechtigt ist und daß 2. der Impfschutz, falls überhaupt nachweisbar, wieder bald schwinden kann.

Für das Mißlingen der Bovovaccination kam die Verwendung *artfremder* Bacillen in *abgeschwächtem Zustand* als Ursache in Betracht, wodurch möglicherweise eine zu schwache Infektion zustande gekommen war, welche nicht ausgereicht hatte, um die gewünschte Immunität zu erzeugen. Man ging daher dazu über, *nicht abgeschwächte artfremde* oder *arteigene avirulent* gewordene Tuberkelbacillen zur Immunisierung zu benutzen.

Methode von R. KOCH und Mitarbeiter. Es waren vor allem ROBERT KOCH, SCHÜTZ, NEUFELD und MIESSNER (l. c.), die in breit angelegten Laboratoriumsversuchen Kälber zu immunisieren versuchten. Als Impfstoff verwandten sie menschliche, nicht abgeschwächte Tuberkelbacillen verschiedener Provenienz, gelegentlich auch avirulent gewordene Perlsuchtbacillen. Vorbehandlung und Infektion erfolgten intravenös. Das Resultat eines derartigen Experimentes war nun wie folgt: Von 18 zweimal mit menschlichen Tuberkelbacillen intravenös gespritzten Rindern starb 1 an Tuberkulose, während bei 8 Kontrolltieren sämtliche in 3—4 Wochen nach der Infektion zugrunde gingen. Bei den vaccinierten Tieren zeigten von 12 getöteten 5 tuberkulöse Veränderungen, 7 wurden tuberkulosefrei gefunden. Die restlichen 5 Rinder, die man am Leben ließ, waren 3—7 Monate nach Versuchsbeginn gesund. Bei den Tieren, die tuberkulös erkrankt waren, handelt es sich vor allem um solche, bei denen die Nachinfektion vor dem 40. Tag vorgenommen worden war.

In einer zweiten Versuchsserie an drei Kälbern stellten KOCH und Mitarbeiter fest, daß durch einmalige Injektion menschlicher Tuberkelbacillen ein fast vollkommener Schutz eintrat, wenn man mit der Reinjektion längere Zeit (103 Tage) wartete. Zu einem ähnlichen Resultat gelangten ROBERT KOCH und Mitarbeiter bei der Vorbehandlung mit avirulenten Perlsuchtbacillen, mit welchen auch die Immunisierung durch einmalige Vorbehandlung gelang; doch sind die Zahlen der Versuche mit bovinen Bacillen weniger zahlreich.

KOCH und SCHÜTZE ließen auf Grund ihrer Versuche einen Impfstoff herstellen (*Tauruman*), der aus lebenden humanen Tuberkelbacillen bestand. Mit der Überprüfung dieses Präparates beschäftigten sich vor allem WEBER und TITZE, die zu folgendem Resultat kamen. Nach intravenöser Injektion kommt wohl eine erhöhte Widerstandskraft gegen die subcutane und intravenöse Infektion mit virulenten Bacillen des Typus *humanus* zustande, welche aber niemals die Dauer von 2 Jahren überschreitet. Im natürlichen Infektionsversuch durch Zusammenstellen mit tuberkulösen Tieren konnte jedoch eine Erkrankung der vaccinierten Rinder nicht verhindert werden. Unter den Bedingungen der künstlichen Nachinfektion sei zwar das *Tauruman* dem Bovovaccin überlegen, für die Praxis jedoch ergäbe sich kein wesentlicher Unterschied.

Wir haben also auch bei dem KOCHSchen Vaccin die Tatsache, daß eine relative *Resistenz* unter *künstlichen, nicht aber natürlichen Infektionsbedingungen*

zustande kommt. Wenn der KOCHSche Impfstoff dem BEHRINGSchen bei der künstlichen Nachinfektion überlegen war, so hing dies möglicherweise mit der längeren Verweildauer der Taurumanbacillen im Rinderorganismus zusammen, welche WEBER, SCHÜTZ, TITZE und HOLLAND nachgewiesen hatten.

Außer den von KOCH und BEHRING angegebenen Impfstoffen sind noch mehrere von anderen Autoren hergestellt worden, auf die wir aber nicht eingehen wollen, da sie sich einmal in ihrer Zusammensetzung kaum von den bisherigen unterscheiden, dann aber auch sich ebensowenig in der Praxis durchsetzten.

Es zeigte sich nur immer wieder, daß sich ein Unterschied in dem Versuchsausfall manifestierte, je nachdem ob die Nachinfektion unter künstlichen oder natürlichen Bedingungen erfolgte. Wohl von diesen Überlegungen ausgehend, haben UHLENHUTH und SELTER, welche sich in den letzten Jahren neben CALMETTE vor allem um die Immunisierung gegen die Tuberkulose bemüht haben, nur noch den natürlichen Infektionsmodus angewandt.

Immunisierungsversuche von UHLENHUTH. UHLENHUTH hielt es für möglich, daß die ungünstigen Ergebnisse, die man mit den Impfstoffen von KOCH und v. BEHRING erhalten hatte, durch die Verwendung von *artfremden* Tuberkelbacillen bedingt seien. Er glaubte, daß vielleicht die Infektion mit humanen Bacillen nicht ausreicht, um die zur Immunisierung notwendige Infektion hervorzurufen und stellte daher seine Versuche mit *Perlsuchtbacillen* an, die selbstverständlich nicht virulent sein durften.

Der von UHLENHUTH verwandte bovine Stamm war durch 20jährige Fortzucht auf Nährböden so weit abgeschwächt, daß Meerschweinchen, die mit 200 mg subcutan infiziert waren, zwar leicht tuberkulös erkrankten, aber über 5—8 Monate am Leben blieben. Auch Kaninchen vertrugen die relativ starken Dosen von 0,1 g subcutan bzw. 0,35 g, intraperitoneal appliziert, wonach gar keine oder nur minimale tuberkulöse Veränderungen beobachtet wurden. Rindern konnte in steigenden Dosen ohne Schädigung bis 60 g der betreffenden Bacillen in die Bauchhöhle gespritzt werden. Andererseits war der Stamm nicht völlig apathogen, denn ein Rind, das 2 g intraperitoneal erhalten hatte, zeigte bei der Schlachtung nach dreieinhalb Monaten alte tuberkulöse Herde im Peritoneum.

Nach mehreren Vorversuchen wurden mit diesem Impfstoff 6 auf Tuberkulin nicht reagierende Kälber mit je 1 g intraperitoneal gespritzt. 3 Monate später wurden die Tiere zusammen mit 5 Kontrollen in einen *künstlichen Seuchenstall* gestellt, in welchem sich immer 2—3 *offen tuberkulöse* Kühe befanden. Die Tiere blieben 10 Monate mit den tuberkulösen Kühen zusammen. Bei der Schlachtung erwies sich 1 Tier als tuberkulosefrei, die übrigen waren im gleichen Maße — wenn nicht noch stärker — wie die Kontrollen erkrankt. Dem Ausbleiben der Erkrankung des einen Tieres will UHLENHUTH keine Bedeutung beilegen. UHLENHUTH hebt hervor, daß ein geimpftes Tier, welches auch tuberkulös geworden war, in der Nähe der Impfstelle eine tuberkulöse Drüse hatte, deren Veränderung UHLENHUTH auf die verimpften Bacillen zurückführt. *Daraus erfolgt, daß trotz der vorhandenen Infektion in dem einen Fall keine nachweisbare Resistenz eingetreten war.* Die anderen Tiere wiesen keine lokalen Veränderungen auf, so daß man also bei ihnen nicht sicher ist, ob die Impfinfektion angegangen war, bzw. längere Zeit bestanden hat.

Immunisierungsversuche von SELTER. SELTER bediente sich für seine Schutzimpfungsversuche eines Vaccins, das aus drei verschiedenen bovinen Stämmen zusammengesetzt war. Für die Herstellung des Impfstoffes wurden 7 Wochen alte Kulturen verwandt, von denen gleiche Mengen mehrere Stunden verrieben wurden, bis der größte Teil der Bacillen gelöst war. Das verriebene Material wurde in Glycerin-Kochsalzlösung aufgenommen und noch 7—8 Wochen im Eisschrank gehalten. In dem Impfstoff waren also gelöste und intakte Bacillen, die unter dem Mikroskop ausgezählt werden konnten. Nach den Angaben SELTERS, deren Gültigkeit jedoch durch die von LANGE erhobenen Bedenken als fragwürdig erscheint, gelingt es auf diesem Wege, Tuberkelbacillen für Meerschweinchen so avirulent zu machen, daß auch bei Injektion großer Mengen nur eine latente Infektion zustande kommt.

Mit einem solchen Vaccin (*Vitaltuberkulin*) wurden 8 Kälber subcutan injiziert. Je 2 Tiere erhielten 5000, 25 000, 100 000 und 500 000 Bacillen. Nach 3 Monaten wurden die geimpften Tiere zusammen mit 2 Kontrollen für die Dauer von 2 Monaten sicher tuberkulösen Kühen gegenübergestellt, dann auf ein anderes Gut gebracht und nach weiteren 2 Monaten geschlachtet. Die Expositionszeit war also erheblich geringer als in den Versuchen UHLENHUTHS. Die Sektion ergab folgenden Befund. Als tuberkulös erwiesen sich die mit 5000, 25 000 und eines von den mit 100 000 Bacillen geimpften Tieren. Frei von Veränderungen waren die Kälber, die 500 000 und ein Tier, das 100 000 Bacillen erhalten hatte. Die *Vorbehandlung* war nicht angegangen bei den beiden mit 5000 Bacillen behandelten Kälbern (Fehlen von histologischen Veränderungen und negativer Ausfall der Tierversuche). Hier wäre also das Ausbleiben der Immunität verständlich. Hingegen hatte die Schutzimpfung unter Entstehung eines Primärkomplexes an der Injektionsstelle bei dem einen mit 25 000 Bacillen behandelten Tier gehaftet, welches bei der Sektion tuberkulöse Lungenveränderungen aufwies. Das andere mit 25 000 Bacillen und auch ein mit 100 000 Bacillen geimpftes Tier, welches gleichfalls tuberkulöse Herde in der Lunge hatte, beherbergten, wie der Tierversuch ergab, Tuberkelbacillen in den Leistendrüsen. Auf Grund dieses Versuches kann man mit Bestimmtheit sagen, daß auch eine künstlich gesetzte *latente Infektion nicht immer einen Schutz gegen die natürliche Ansteckung verleiht*.

Was die Beurteilung des SELTERSchen Verfahrens betrifft, so bleibt der praktische Wert der Methode unbewiesen, da man nicht mit SELTER sicher behaupten kann, daß eine Immunität zur Ausbildung gekommen ist. Im ganzen sind nur 3 Kälber tuberkulosefrei geblieben, und von den beiden Kontrollen wurde nur eines als stark, das andere als schwach infiziert befunden. Auch muß man in Betracht ziehen, daß die Kälber nur 2 Monate in Kontakt mit tuberkulösen Tieren gewesen sind, so daß also Unkenntnis darüber herrscht, wie lange der evtl. eingetretene Impfschutz bestanden hat.

G. Immunisierungsversuche beim Menschen,

a) mit abgetöteten Tuberkelbacillen.

Immunisierungsversuche mit abgetöteten Tuberkelbacillen an Menschen in größerem Maßstabe sind bisher nur mit einem von MARAGLIANO angegebenen Vaccin ausgeführt worden, welches aus in der Hitze abgetöteten Erregern besteht. Der Autor teilt zwar mit, daß seinem Verfahren ein prophylaktischer Wert in der Bekämpfung der Tuberkulose zukommt, doch fehlen statistische Unterlagen, welche ein Urteil über die Wirksamkeit dieser Methode ermöglichen (s. CALMETTE und SCHAEFER).

Der im Tierexperiment geprüfte Impfstoff von LANGER ist gleichfalls in der Humanmedizin angewandt worden, so u. a. von ZADEK und MEYER an 44, dann von BRACHMAN an 89 Kindern, in welchen Fällen das Verfahren sich bewährt haben soll; die Kleinheit des untersuchten Materiales gestattet aber auch hier nicht, eine sichere Aussage über die Brauchbarkeit der Methode zu machen.

b) Mit lebenden Tuberkelbacillen.

Die bisher wiedergegebenen und erfolglosen Immunisierungsversuche an Rindern gegen eine tuberkulöse Infektion unter natürlichen Bedingungen machen es begrifflich und rechtfertigen die Tatsache, daß man bis vor einigen Jahren, d. h. bis vor der Einführung der Vaccination nach CALMETTE, von einer Schutzimpfung am Menschen mit lebenden Tuberkelbacillen in größerem Maßstabe Abstand genommen hat. Sehen wir von einigen wenigen Versuchen von WEBB

und WILLIAM, WEBB und GILBERT ab, die bei 3 Kindern durch einschleichende parenterale Vorbehandlung mit vereinzelt Tuberkelbacillen und durch allmähliche Erhöhung der Dosen einen Impfschutz erzielt haben wollen, Experimente, die aber in Anbetracht der geringen Zahl und der kurzen Beobachtungszeit a priori keine weiteren Schlüsse erlauben, so wäre nur über die mit den Impfstoffen von SELTER und von FRIEDMANN gemachten Erfahrungen zu berichten.

Impfungen mit dem Vaccin SELTERS. 9 Kindern wurden subcutan steigende Mengen eines Impfstoffes injiziert, der nach demselben Prinzip wie das bovine „Vitaltuberkulin“ hergestellt war, aber humane Bacillen enthielt. SELTER gibt an, daß die Injektionen, die zum Auftreten der Tuberkulinempfindlichkeit führten, ohne merkliche Störungen vertragen wurden, womit aber im Widerspruch steht, daß nach den Krankengeschichten ein Teil der Kinder an den Injektionsstellen tuberkulöse Abscesse mit regionären Drüseneiterungen aufwies. SELTER selbst empfiehlt seinen Impfstoff nicht für die allgemeine Anwendung, er glaubt aber, daß sein Vaccin bei besonders tuberkulosegefährdeten Kindern angewendet werden dürfte. Bisher sind keine weiteren Erfahrungen mit dem Vitaltuberkulin an Kindern mitgeteilt worden.

Impfungen mit dem Mittel FRIEDMANN'S. Das Präparat ist bekanntlich in 1. Linie zu therapeutischen Zwecken und nur einmal in größerem Maßstabe zur Schutzimpfung angewandt worden, worüber KRUSE berichtete, welcher ein günstiges Urteil gefällt hat. Ob mit Recht, muß jedoch nach der Kritik der diesbezüglichen statistischen Belege, worüber bei BRAEUNING und NEUMANN nachgelesen werden kann, als *durchaus zweifelhaft* erscheinen.

Das Schutzimpfungsverfahren nach CALMETTE. Das CALMETTESCHE Vaccin (BCG = Bacilles Calmette—Guérin) enthält lebende avirulente bovine Tuberkelbacillen und wurde auf folgendem Wege gewonnen. CALMETTE ging von einem ursprünglich vollvirulenten Perlsuchtsstamm aus, der imstande war, ein halbes Jahr alte Kälber bei intravenöser Injektion von 3 mg in 4—6 Wochen zu töten. Durch Fortzüchtung auf Kartoffeln, die in Galle gekocht waren, welche zu 5% Glycerin enthielt, erfolgte eine langsam eintretende Abschwächung. Nach einigen 30 ungefähr 25tägigen Passagen vertragen Kälber die intravenöse Injektion von 1—5 mg. Im Laufe 13jähriger Kultivierung ging die Virulenz so weit zurück, daß der Stamm für alle Laboratoriumstiere bei subcutaner, intraperitonealer, intravenöser, oraler und teilweise intrakardialer Applikation seine Pathogenität verloren hatte. Auch besaß die Kultur nicht mehr die Fähigkeit, Tuberkulin zu produzieren. Von diesem Zeitpunkt an erfolgte die Weiterführung des Stammes auf Glycerinkartoffeln *ohne* Gallezusatz, wobei er zwar das Vermögen der Tuberkulinbildung zurückgewann, in seinem Virulenzverhalten jedoch unverändert blieb. Über die *Infektionsdosen* bei den einzelnen Tieren liegen von CALMETTE folgende Angaben vor.

Bei *Meerschweinchen* entstehen nach 0,5—1 mg, *subcutan* injiziert, weder Abscesse noch Drüsenreaktionen, erst bei 3—10 mg kommt es zur Bildung eines Ödemes und Abscesses, welcher aber, ohne daß eine Generalisierung erfolgt, zurückgeht und vernarbt. Nach größeren Dosen von 10 mg entstehen Tuberkel in der Leber, Milz und in den Lungen, die aber auch nach einigen Wochen nicht mehr aufgefunden werden können. Erfolgt die Injektion *intra-peritoneal*, so sieht man nach der Applikation von 3 mg Knötchen im Netz und Mesenterium, die sich gleichfalls nach 3—5 Monaten nicht mehr nachweisen lassen. Die *intrakardiale* Injektion von über 10 mg führt zur Bildung von Granulationen in den Organen mit Bevorzugung der Milz, Leber und Lunge. Sehr große Dosen können bei *stomachaler* Applikation einverleibt werden. Selbst nach 100 mg BCG bleiben die Tiere gesund. Bei der Sektion nach 2—3 Wochen findet man in den Bauchorganen, in den tracheo-bronchialen Lymphdrüsen und gelegentlich in der Lunge folliculäre Herde.

Kaninchen verhalten sich bei *subcutaner* Injektion ähnlich wie Meerschweinchen. Die *intravenöse* Einspritzung ergibt aber Unterschiede, indem 20 mg eine tödlich verlaufende Pneumonie hervorrufen können. Andererseits werden aber auch gelegentlich größere Dosen bis 100 mg vertragen. Bei der Sektion getöteter Tiere findet man schon von 15 mg ab (COULAUD) in den verschiedenen Organen, besonders in den Lungen, Knötchen, welche sich aber in 7—10 Monaten vollkommen zurückbilden.

Rinder zeigen bei 2,5 mg *subcutan* verabreicht, keine Lokalreaktionen; nach 50—100 mg stellen sich Lokalerscheinungen ein, jedoch nur selten Eiterungen. *Intravenös* können bis 200 mg ohne Schädigung appliziert werden. Gelegentliche Obduktionen ergeben keinen Anhaltspunkt für das Bestehen einer Tuberkulose.

An Affen hat CALMETTES Mitarbeiter WILBERT in Französisch-Guinea Virulenzprüfungen mit BCG vorgenommen. Er stellte fest, daß Schimpansen und Cerkopitheen 50—100 mg *subcutan* oder 250 mg *oral*, verteilt auf 5 Dosen, ohne Schaden verabreicht werden können. Zwar entstehen nach *subcutaner* Applikation kalte Abscesse, doch heilten diese komplikationslos ab, ohne Drüsenveränderungen hervorzurufen. Bei den *Fütterungsversuchen* bilden sich nur *passagere* Drüsenschwellungen am lymphatischen Apparat aus. Niemals konnten bei der Sektion interkurrent gestorbener Tiere tuberkulöse Veränderungen aufgedeckt werden.

Rückübertragungen von den tuberkulösen Veränderungen auf Meerschweinchen gelangen bei keinem Tier.

Da die angeführten *Characteristica* des BCG-Stammes über Jahre hinaus konstant blieben, glaubte CALMETTE das Recht zu haben, von einem *Vaccin im Sinne PASTEURS* zu sprechen, das in unbegrenzten Serien weitergeführt werden kann, ohne bei der Fortzucht seine erblich fixierten Merkmale zu verlieren. Auf Grund dieser Eigenschaften hält CALMETTE die Anwendung beim Menschen für vollkommen unbedenklich.

Die Nachprüfungen der Angaben CALMETTES von verschiedener Seite ergaben *keine Übereinstimmung*. Wir wollen zuerst die Befunde der Autoren wiedergeben, die auf Grund tierexperimenteller Befunde dem BCG-Stamm noch einen Virulenzgrad zusprechen, welcher eine Anwendung in der Praxis nicht gestatten soll.

1. Nachprüfungen, aus denen hervorgehen soll, daß der BCG-Stamm nicht avirulent ist, bzw. wieder virulent werden kann.

Nach GALLI-VALERIO ist das CALMETTESche *Vaccin* imstande, bei Meerschweinchen eine tödlich verlaufende Tuberkulose hervorzurufen. Diese Aussage stützt sich auf einen Versuch an 2 Meerschweinchen. Ein mit 3 mg *subcutan* injiziertes Tier starb nach 16 Tagen mit tuberkulösen Herden in der Lunge, Leber und Milz. Das zweite Tier, welches die gleiche Dosis *intraperitoneal* erhalten hatte, verendete nach 70 Tagen mit tuberkulösen Veränderungen im Peritoneum und mit einem Absceß in der Leber. In beiden Fällen waren Tuberkelbacillen, zum Teil in großer Menge, in den affizierten Organen nachzuweisen; außerdem gelang es bei dem *subcutan* geimpften Tier, den BCG-Stamm wieder herauszuzüchten. Andere Mikroorganismen, die den Tod verursacht haben könnten, wurden nicht gefunden.

CHIARI, NOBEL und SOLÉ und Mitarbeiter stellten einen Versuch an 26 Meerschweinchen an, die *intraperitoneal* mit 1—80 mg injiziert wurden. Von den Tieren gingen 5 spontan ein; ein Meerschweinchen erlag einer Leberruptur und ein zweites starb an den Folgen einer zu diagnostischen Zwecken vorgenommenen Netzexstirpation. Der Tod der 3 anderen Tiere, die 5, 10 und 15 mg BCG erhalten hatten, erfolgte am 15., 25. und 46. Tage nach der

Infektion. In einer 2. Versuchsserie wurden 3 Meerschweinchen mit dem Originalvaccin injiziert, welches für die Impfung von Menschen bestimmt war und sich in verschlossenen Ampullen befand, die je 10 mg Impfmateriale enthielten. Zwei mit dem Inhalt solcher Ampullen intraperitoneal injizierte Meerschweinchen starben nach 24, bzw. 26 Tagen mit tuberkulösen Veränderungen; das 3. Tier wurde bei der Tötung nach 92 Tagen tuberkulosefrei gefunden. NOBEL folgert ebenso wie GALLI-VALERIO aus dem Fehlen anderer Veränderungen, daß die verendeten Tiere an der Infektion mit dem BCG-Stamm zugrunde gegangen sind.

KORSCHUN und Mitarbeiter fanden in einer 1. Versuchsserie an 66 Meerschweinchen, welche 0,1—50 mg subcutan, intraperitoneal, intrakardial oder stomachal erhalten hatten, daß nicht nur lokale, sondern auch tuberkulöse Veränderungen mit Verkäsung in den Organen auftraten, die aber von ausgesprochener Tendenz zur sklerösen Umwandlung waren. KORSCHUN gelangen auch Rückübertragungen (3mal) des BCG-Stammes aus den tuberkulösen Herden.

In einer 2. Mitteilung berichteten KORSCHUN, DWIJKOW und GOROCHOWNIKOWA, daß es ihnen gelungen sei, 9 Passagen an Meerschweinchen durchzuführen, wobei eine deutliche *Virulenzsteigerung* zutage trat. Die Autoren hatten 10 mg der Originalkultur subcutan gespritzt und züchteten den Stamm aus den tuberkulösen Veränderungen wieder heraus. Nach 3 subcutanen Kulturpassagen injizierten sie die Bacillen intraperitoneal (3 Passagen), dann in die Hoden (2 Passagen). Bei der Sektion der Meerschweinchen, die intratesticulär infiziert und teilweise spontan zugrunde gegangen waren, ließen sich schwere tuberkulöse Veränderungen nachweisen. Die Hoden waren teilweise käsige zerfallen; Leber, Netz und Milz zeigten käsige Herde und miliare Knötchen. — Auf Grund ihrer Befunde kommen KORSCHUN und Mitarbeiter zu dem Schluß, daß die biologischen *Eigenschaften* des BCG-Stammes *nicht beständig* sind und daß die Virulenz durch Tierpassage unter Umständen wieder hergestellt werden kann.

v. HUTYRA und SCHÜTZ erhielten bei 10 Meerschweinchen nach intraperitonealer, subcutaner und intracutaner Einverleibung von je 10 mg BCG folgende Resultate. 6 Tiere wiesen lokale Veränderungen auf, 3 Tiere außerdem nekrotische Prozesse in der Leber und 1 Tier starb nach 32 Tagen an generalisierter Tuberkulose, ohne daß aber zunächst eine Rückübertragung von den Affektionen auf Meerschweinchen glückte. Größeres Interesse verdient eine andere, ein Jahr später mit einem 2. BCG-Stamm angelegte Versuchsreihe, in welcher 20 mg intraperitoneal 9 Meerschweinchen injiziert wurden, deren Resistenz durch ausschließliche Ernährung mit Hafer geschädigt war. Sämtliche Tiere starben nach 12—17 Tagen; die Sektion ließ jedoch nur bei einem Tier neben den tuberkulösen Veränderungen in den Bauchorganen eine Schwellung der sternalen Lymphdrüsen erkennen. Von einem 2. Meerschweinchen, welches mit den tuberkulösen Veränderungen des gestorbenen Tieres geimpft war und mit den Zeichen einer Tuberkulose und denen einer Sekundärinfektion ad exitum kam, gelang es, 7 bzw. 11 Passagen an Meerschweinchen durchzuführen, welche letztere sämtlich an *allgemeiner Tuberkulose* starben.

Ähnliche Beobachtungen konnten die Autoren später noch einmal mit einem 3. BCG-Stamm, einer auf Glycerinkartoffeln fortgeführten Subkultur des 2. Originalstammes, erheben. Von 6 mit 20 mg intraperitoneal infizierten und unzureichend ernährten Meerschweinchen, die nach 15—31 Tagen mit

pathologischen Veränderungen im Netz und mit vergrößerter Milz verendet waren, wurde in einem Falle *Rückübertragungen* bis zur 7. Generation erzielt. Auch gelang es einige Male, aus den tuberkulösen Veränderungen Reinkulturen zu gewinnen und mit 0,1 mg derselben bei Meerschweinchen eine *tödlich verlaufende Tuberkulose* hervorzurufen. Da HUTYRA eine Verunreinigung mit Sicherheit ausschließen will, folgert er, daß der BCG-Stamm eine in hohem Grade abgeschwächte, aber *nicht völlig avirulente Kultur* darstellt, die bei Meerschweinchen unter Umständen eine typische, progrediente, tödlich verlaufende in Serien übertragbare Tuberkulose zu verursachen vermag.

Der gleichen Ansicht ist HORMAECHE, welcher mit den pathologischen Veränderungen von mit BCG geimpften und spontan an einer Streptokokkeninfektion erkrankten Meerschweinchen Passagen anlegte und dabei sah, daß auch die Inokulation des tuberkulösen Materiales, in welchem die Streptokokken durch Zusatz von Sodalösung mit Sicherheit abgetötet waren, bei 2 von 4 Meerschweinchen innerhalb von 26—31 Tagen zu einer ausgedehnten *Tuberkulose* führte.

LIGNIÈRES pflichtet neuerdings auf Grund eigener Versuche, in denen er nach einem kurzen Bericht eine Virulenzsteigerung bei mit BCG und Streptokokken mischinfizierten Meerschweinchen beobachtet haben will, HORMAECHE bei.

In die Gruppe der Autoren, welche auf Grund eigener Versuche dem BCG-Stamm eine, wenn auch zwar abgeschwächte, so doch deutlich nachweisbare Virulenz vindizieren, gehört unter anderem MALKANI. Er fand zwar bei Meerschweinchen und Kaninchen, denen durchschnittlich 10—15 mg BCG subcutan, intraperitoneal oder intrakardial einverleibt wurden, am häufigsten nur geringe lokale, seltener metastatische Veränderungen in den Organen, berichtet aber andererseits, daß 2 Meerschweinchen nach der intrakardialen Injektion von 15 mg 26 bzw. 37 Tage später an einer miliaren Tuberkulose der Lungen, Nieren und der Leber zugrunde gingen.

Die Publikationen von WATSON, der ebenfalls eine gewisse Virulenz des BCG-Stammes festgestellt hat, waren uns nicht im Original zugänglich; aus den Referaten entnehmen wir, daß der Autor langjährige Versuche mit 2 verschiedenen BCG-Stämmen ausführte und dabei beobachtete, daß ein kleiner Teil von mit 0,5—6,5 mg BCG subcutan oder intraperitoneal infizierte Meerschweinchen an *allgemeiner Tuberkulose* erkrankte, die übertragen werden konnte und welche vor allem dann festzustellen war, wenn die Tötung der Meerschweinchen möglichst spät, bis zu 309 Tagen nach der Infektion vorgenommen wurde. Je ausgedehnter die Versuchszeit war, desto größer waren auch die Chancen, eine Generalisierung der Tuberkulose nachzuweisen.

Dafür, daß mit zunehmender Beobachtungszeit von mit BCG infizierten Tieren auch die Möglichkeit sich steigert, eine vorhandene Virulenz aufzudecken, spricht folgender von UHLENHUTH in Gemeinschaft mit SEIFFERT erhobener Befund. Von 5 Meerschweinchen, die je mit 5 mg BCG intraperitoneal geimpft waren, starb ein Tier, das durch sorgfältige Isolierung von Stallinfektionen geschützt war, nach 1 $\frac{1}{4}$ Jahren an *allgemeiner Tuberkulose*; der aus den tuberkulösen Veränderungen herausgezüchtete Stamm war für Meerschweinchen und Kaninchen virulent.

Mehrgliedrige Passagen sind fernerhin KIRCHNER und SCHNIEDER sowie KIRCHNER und TIEDEMANN bei der Verwendung der *Kaninchencornea* als Inokulationsstelle geglückt. Sie waren imstande, den BCG-Stamm während eines Zeitraumes von etwa $2\frac{1}{2}$ Jahren 20mal weiter zu verimpfen, ohne daß eine Erhöhung der Pathogenität verzeichnet wurde. Eine *Steigerung* der *Virulenz* trat aber nach den Angaben von KIRCHNER zutage, als die Autoren *Meerschweinchen* corneal mit BCG impften, unter welchen Bedingungen ein Tier, das $\frac{1}{10\,000}$ mg BCG erhalten hatte und 4 Monate später einer intensiven Behandlung mit Tuberkulin unterworfen wurde, an einer generalisierten zur schwersten Kachexie führenden Tuberkulose erkrankte; da der aus den Organen wiedergewonnene Stamm für Meerschweinchen pathogen war, hält KIRCHNER die *Möglichkeit* eines *Rückschlages* des BCG für *erwiesen*, betont aber andererseits das *Exzeptionelle* dieser Eventualität¹.

Die Beurteilung der Experimente von GALLI-VALERIO, CHIARI, NOBEL und SOLÉ.

Die Befunde von GALLI-VALERIO können nicht von der Pathogenität der BCG-Kultur überzeugen. Es ist einzuwenden, daß man an Hand eines Versuches von 2 Tieren kaum befugt ist, eine Aussage über die Virulenz eines Tuberkelbacillenstammes zu machen, dies um so weniger, als nicht so sehr selten beobachtet werden kann, daß Meerschweinchen erkranken und verenden, ohne daß die pathologische und bakteriologische Untersuchung einen Anhaltspunkt für die Todesursache bringt. Bei solchen Sektionen kann man nicht angeben, woran das Tier gestorben ist. Dieser Umstand involviert eine Fehlerquelle, die man *immer* berücksichtigen muß, besonders aber dann, wenn es sich um Versuche mit nur 2 Meerschweinchen handelt. Es ist außerdem in den Versuchen von GALLI-VALERIO auffallend, daß das eine Tier bereits am 16. Tag verendet ist; selbst sehr virulente Stämme vermögen nur ganz ausnahmsweise innerhalb eines so frühen Zeitraumes Meerschweinchen zu töten.

Dieselben Bedenken muß man auch bei der Kritik der Resultate von NOBEL und Mitarbeiter geltend machen. Es ist, wie auch CALMETTE und SCHÄFER gegen NOBEL erwidern, auffallend, daß einerseits Meerschweinchen einer Dosis von 5 mg innerhalb von 14 Tagen erliegen, daß sie aber andererseits die Injektion von 15 mg

¹ Erst vor kurzem wurde uns eine Arbeit von MUCH bekannt, der in einem Vortrag über das CALMETTESCHE Verfahren „Calmettes Pyrrhussieg“ über 2 Versuche berichtete, aus denen eine hohe Infektiosität des BCG hervorgehen soll. In einem Experiment wurden Meerschweinchen 5 mg BCG zusammen mit Milchsäure injiziert, woraufhin sich bei einem Tier „stärkste Netz-Tuberkulose mit enormer Vermehrung der Bacillen“ ausbildete. Eine Übertragung von den veränderten Partien dieses getöteten Meerschweinchens soll bei einem 2. Tier, das gleichfalls Milchsäure erhalten hatte, den Tod verursacht haben, da die Sektion des betreffenden Meerschweinchens das Vorhandensein tuberkulöser Drüsenpakete an der Wurzel des Mesenterium aufdeckte. — In einem 2. Versuch sah MUCH, daß ein BCG-Stamm, der auf mehrere Eiernährböden überimpft wurde, sich in verschiedener Art entwickelte und zwar wuchs die eine Subkultur saftig, die andere rau; mit der ersteren will MUCH durch die Einverleibung von 10 mg bei Meerschweinchen eine allgemeine, zum Tode führende Tuberkulose erzeugt haben.

F. NEUFELD, der bereits zu diesen Ausführungen Stellung genommen hat, sagt mit Recht, daß der erstangeführte Versuch nicht beweisend für eine Virulenz ist; und was das 2. Experiment anbetrifft, so dürfte auch da unseres Erachtens in der Beurteilung eine Zurückhaltung solange am Platze sein, bis eine ausführliche Wiedergabe der Protokolle erfolgt ist.

anstandslos vertragen und bei der Sektion nach 174 Tagen als tuberkulosefrei gefunden werden.

Hingegen sprechen die Experimente der anderen im vorhergehenden Abschnitt zitierten Autoren stärker für die Annahme, daß der CALMETTESche Stamm seine *Ausgangsvirulenz zurückgewinnen kann*. Bevor wir aber Stellung nehmen, ob man auf Grund dieser Möglichkeit von einer vorhandenen Pathogenität reden darf, sollen die Versuche wiedergegeben werden, welche eine geringe Virulenz des BCG-Stammes für wahrscheinlich machen.

2. Versuche über die geringe Virulenz des BCG-Stammes.

KRAUS fand bei 16 von 21 *Meerschweinchen* nach der meist intraperitoneal und vereinzelt subcutan vorgenommenen Injektion von 7—22 mg BCG tuberkulöse Herde im Omentum, in der Leber und Milz sowie in den Lymphdrüsen. Eine Rückübertragung von den Organen auf gesunde Meerschweinchen ergab bei den nach 27—70 Tagen getöteten Tieren immer ein negatives Resultat. Niemals beobachtete KRAUS einen spontanen Tod, selbst, wenn er, wie er in später publizierten Versuchen mitteilte, viele Monate wartete. Die Tiere nahmen an Gewicht zu und zeigten bei der nach *längerer Zeit* erfolgten Sektion bei makroskopischer Betrachtung keinerlei Veränderungen. Jedoch ließen sich histologisch nach Monaten noch Reste abgeheilter Herde nachweisen.

KRAUS teilt ferner mit, daß nach den Untersuchungen STERNBERG's die tuberkulösen Veränderungen in einzelnen Zellen den Befunden entsprachen, wie man sie bei der Injektion *toter* Tuberkelbacillen findet und kommt zu dem Schluß, daß die durch den BCG-Stamm gesetzten pathologischen Prozesse benignen Natur sind, welche stets ausheilen. Daher hält er den BCG-Stamm trotz seiner Fähigkeit zur Tuberkelbildung für avirulent.

TZEKHOVITZER hat an 224 *Meerschweinchen* und 119 *Kaninchen* Pathogenitätsprüfungen vorgenommen. Von 44 Meerschweinchen, die getötet wurden, hatten die mit 100 und 200 mg injizierten abgekapselte Abscesse mit säurefesten Stäbchen und Granulome von Struktur der Tuberkel. Von den restlichen mit 4—300 mg intraperitoneal oder subcutan injizierten Meerschweinchen starben bei 12monatlicher Beobachtungsdauer 37 interkurrent. Die anderen blieben am Leben. Bei den getöteten Meerschweinchen (Angaben über die Zeit der Tötung liegen nicht vor) konnte niemals makroskopisch eine Organtuberkulose aufgedeckt werden.

Bei den Kaninchen ergab sich folgender Befund. 53 Tiere starben interkurrent, 20 wurden getötet, 46 am Leben gelassen. Bei intravenöser Injektion fand man in der Lunge typische Tuberkel. Wartete man mit der Tötung über 6 Monate, so fand man nur noch degenerierte celluläre Elemente (*éléments cellulaires dégénérés*). Nach intraperitonealer Injektion von 200 mg entstanden abgekapselte Abscesse ohne Generalisierung.

Außerdem wurden 15 *Kälber* subcutan und intravenös geimpft, wobei die Dosen zwischen 86—300 mg schwankten. Die Tiere entwickelten sich normal; ein Kalb, welches 86 mg subcutan erhalten hatte, wurde nach 6 Monaten getötet und zeigte nur ein Infiltrat an der Injektionsstelle mit säurefesten Stäbchen, ferner eine leichte nichtspezifische Entzündung der Mesenterialdrüsen. Bei einem zweiten Kalb ergab die Sektion nach 8 Monaten eine nichtspezifische Adenitis. Auch TZEKHOVITZER gelang von den tuberkulösen Organveränderungen niemals eine Übertragung.

Auf die Versuche GERLACH's an Meerschweinchen soll nicht ausführlich eingegangen werden, da sich seine Ergebnisse im allgemeinen mit denen von KRAUS decken. Es sei aber erwähnt, daß von 4 mit 22 mg intrakardial injizierten Meerschweinchen 1 Tier am 20. Tag mit dem Befund einer Tuberkulose der Lunge gestorben ist. Die anderen Tiere überlebten. Bei einem Meerschweinchen deckte die Sektion nach 34 Tagen eine Miliartuberkulose auf. Von den zwei Tieren, welche nach fünfzehn Monaten obduziert wurden, zeigte das eine miliare Knötchen in den Lungen; bei dem anderen waren sämtliche Organe ohne Befund.

Aus diesen Untersuchungen geht hervor, daß die Injektion von BCG in die Blutbahn bei Meerschweinchen eine miliare Tuberkulose verursacht. Es ist aber zu berücksichtigen, daß die von GERLACH verwandten Dosen recht beträchtliche gewesen sind; wenn man von dem einen Tier absieht, so ist ein spontaner Tod niemals eingetreten.

GERLACH gibt ferner Experimente wieder, aus denen zu ersehen ist, daß bei Meerschweinchen und Kaninchen zwar nach intravenöser Impfung von 25 mg Tuberkel entstehen, welche aber ein Jahr nach der Injektion nicht mehr nachzuweisen sind.

Ziegen scheinen jedoch empfindlicher für die Infektion mit BCG zu sein, wenn die Einverleibung intravenös vorgenommen wird. 2 Tiere, die 35 mg injiziert erhalten hatten, erkrankten und wiesen bei der Notschlachtung nach 10 Wochen eine Miliiartuberkulose auf. Die subcutane Applikation von 35—50 mg BCG führte aber nur zu lokalisiert bleibenden Infiltraten, die allmählich resorbiert wurden. Nach intraperitonealer Impfung von 7 Zickeln mit je 50 mg war bei einer Beobachtungszeit von 2—3 Monaten kein Exitus letalis zu verzeichnen, doch zeigten alle Tiere schwere Erscheinungen einer tuberkulösen Peritonitis.

Neben diesen Versuchen hat GERLACH noch andere an weißen Mäusen, Ratten, Katzen, Hunden, Kälbern, Großrindern, Pferden und an Meerschweinchen ausgeführt, denen der Impfstoff in den verschiedensten Mengen und auf mannigfaltigem Wege (unter anderem subdural, cerebral, tracheal, intratestikulär) einverleibt wurde und wobei sich immer wieder herausstellte, daß in der Regel erst nach Applikation großer Dosen des Vaccins generalisierte Veränderungen entstehen, die aber bei der ausgesprochenen Tendenz zur Rückbildung niemals zu Tode führten.

GERLACH hat wiederholt versucht, Passagen durchzuführen. In seiner ersten Publikation berichtet er von 7 unter 20 Meerschweinchen, bei denen die intraperitoneale Rückübertragung der aus den tuberkulösen Veränderungen herausgeschnittenen Knötchen von Erfolg war. Auch in seinem letzten zusammenfassenden Referat gibt GERLACH an, daß ihm noch späterhin wiederholt mehrgliedrige Passagen bei Meerschweinchen und Kaninchen geglückt sind, wobei jedoch nicht einmal mit Sicherheit eine Virulenzsteigerung festzustellen war. Nur bei einem Passagemeerschweinchen will GERLACH die Möglichkeit einer Pathogenitätserhöhung nicht für völlig ausgeschlossen betrachten; dieser Fall betrifft ein Tier, welches 6 Wochen nach intraperitonealer Infektion mit dem Obduktionsbefund einer generalisierten Tuberkulose ad exitum kam, von dem aber weitere Verimpfungen glatt negativ ausfielen.

BLUMENBERG und SELTER injizierten 50 Meerschweinchen je 35 mg BCG subcutan. Spontane Todesfälle wurden von ihnen nicht beobachtet, doch geben die Autoren an, die Entstehung tuberkulösen Granulationsgewebes mit Verkäsung gesehen zu haben. Es erfolgte aber stets eine Rückbildung, die anscheinend etwas langsamer einsetzte als in den Versuchen von KRAUS, da noch nach 5½ Monaten tuberkulöse Prozesse nachgewiesen werden konnten.

Die Aufzählung der Autoren, die zu dem Resultat gekommen sind, daß der BCG-Stamm nur noch wenig virulent ist, kann unschwer fortgesetzt werden. Aus den bereits angeführten Beispielen geht aber bereits hervor, daß die Untersuchungen, von unwesentlichen Differenzen abgesehen, immer das gleiche Bild bieten. Um überflüssige Wiederholungen zu vermeiden, soll in den folgenden Experimenten immer nur das Gesamtergebnis wiedergegeben werden.

LANGE und LYDTIN teilen mit, daß die subcutane, intraperitoneale oder intravenöse Verimpfung größerer Mengen der BCG-Kultur (5—20 mg) bei Meerschweinchen und Kaninchen zu einer tuberkulösen Infektion mit Organveränderungen führt, die aber in der überwiegenden Mehrzahl durchaus gutartig verläuft und zur Ausheilung neigt. Nur nach größeren intravenös gegebenen Dosen von 20 mg ging ein Teil der Kaninchen an der Infektion zugrunde.

Dieselben Autoren stellten bei 6 subcutan und 2 intravenös geimpften Rindern fest, daß die Infektion des BCG-Stammes nur eine geringe Beeinträchtigung des Allgemeinbefindens und eine Infektion verursacht, welche ebenso wie die der kleinen Laboratoriumstiere eine milde ist.

REMLINGER und BAILLY konstatierten, daß Meerschweinchen subcutan mit Dosen bis 1 g infiziert werden können, ohne daß eine allgemeine Tuberkulose entsteht. Ebenso fanden sie bei Verfütterung von 90 cg BCG keine tuberkulösen Veränderungen.

ASCOLI und Mitarbeiter vaccinierten über 1000 Kälber subcutan und sahen nie eine Ausbreitung der tuberkulösen Infektion über die Injektionsstelle hinaus.

SAYÈ, DOMINGO und MIRALBELL stellten an Kaninchen fest, daß die subcutane Injektion von BCG in das Ohr die Bildung eines Knötchens verursacht, das 13 Monate bestehen bleibt, ohne daß es zu einer Generalisierung kommt.

LIGNIÈRES sah bei 2 *Kälbern* nach subcutaner Infektion von 50 mg eine eitrige Entzündung, die noch nach einem Jahr vorhanden war. Von dem Eiter konnte eine Kultur der Bacillen angelegt werden, mit der aber eine Infektion von Meerschweinchen nicht gelang.

Nach den Untersuchungen von OKELL und PARISH erkrankten *Meerschweinchen* auch dann nicht an Tuberkulose, wenn sie 20 mg BCG injiziert erhalten.

KUHN gibt an, daß 5—60 mg BCG subcutan, intraperitoneal, intrakardial oder oral (?) appliziert bei *Meerschweinchen* das Auftreten typischer tuberkulöser Veränderungen auch in den Organen bewirken, daß sich aber die Herde nach 2 Monaten zurückbilden und nach einem halben Jahr (bei makroskopischer Betrachtung) abgeheilt sind. Wurden große Mengen BCG einverleibt, so starben die Meerschweinchen; die Sektion ergab dann das Vorhandensein von Abscessen, bei deren Entstehung aber nach KUHN Mischinfektionen möglicherweise mitgewirkt haben.

MAXIMOW teilt mit, daß der BCG-Stamm bei *Meerschweinchen* nach subcutaner Einspritzung nicht fähig sei, eine tuberkulöse Allgemeininfektion hervorzurufen.

Nach LEURET und CAUSSIMON vertragen *Meerschweinchen* intravenös injiziert 10 mg. Bei intraperitonealer Infektion mit den gleichen Dosen entstanden Abscesse ohne Generalisierung. Nach subcutaner Einspritzung von 30 mg (1 Meerschweinchen) kam es zur Entstehung eines Knötchens, das nach einigen Wochen verschwand. Bei der Tötung nach 8 Monaten konnte kein Befund mehr erhoben werden. Auch die subcutane Applikation von 60 mg BCG in 6 Dosen gegeben, führte nicht zur Generalisierung. Rückübertragungen fielen negativ aus.

ROLLÉ studierte an *Meerschweinchen*, *Kaninchen*, einem *Hund* und 2 *Rindern* das Verhalten des BCG-Stammes. Er fand bei 4 Meerschweinchen, daß die subcutane Injektion von 0,5—10 mg einen Absceß und eine Hypertrophie der benachbarten Lymphdrüsen hervorruft. Eine Generalisierung des Prozesses wurde nicht beobachtet, nur in 2 Fällen waren auch die Bronchialdrüsen verändert. Es gelang einmal, den BCG-Stamm 15 Tage nach der Infektion aus einem Absceß wieder zu kultivieren.

OKOLSKA und SASKI sahen bei intraperitoneal infizierten *Meerschweinchen* nach 6 Wochen, in einem Fall noch nach 8 Monaten, eitrige Herde im Peritoneum. Die subcutane Infektion veranlaßte niemals eine Organtuberkulose.

ZEYLAND und PIASECKA-ZEYLAND injizierten 51 Kaninchen und 78 Meerschweinchen auf verschiedenem Wege BCG, woraufhin tuberkulöse Veränderungen entstanden, deren Ausbildung die Autoren aber auch nach der Injektion größerer Dosen toter Tuberkelbacillen sahen. ZEYLAND und PIASECKA-ZEYLAND betonen, daß unter den Bedingungen der Impfungen in der Praxis der BCG-Stamm ungefährlich ist.

In den Versuchen von LANGE und CLAUBERG ergab sich, daß selbst massive Dosen bis 250 mg nicht imstande waren, bei Meerschweinchen eine fortschreitende Tuberkulose hervorzurufen. Die Veränderungen blieben stets lokalisiert und waren bei der Sektion nach 5 Monaten nicht mehr nachzuweisen. Das gleiche Resultat erhielten die Autoren, als sie die mit BCG infizierten Tiere mannigfaltigsten Schädigungen wie Vitaminmangel, Hunger, Kälte, Mischinfektionen aussetzten. Alle Bemühungen, eine Virulenzsteigerung zu erzwingen, verliefen erfolglos.

Die Zahl der Versuche, aus denen die geringe Virulenz des BCG hervorgeht, ist also beträchtlich und soll mit der Wiedergabe folgender zusammenfassender Daten abgeschlossen werden. Die mangelnde Pathogenität wurde an *Affen* illustriert durch GERLACH und KRAUS, A. MOUQUET, (der die Unschädlichkeit des Impfstoffes auch bei *Katzen*, *Elefanten*, *Antilopen* und *anderen Tieren* der Menagerie des Nationalmuseums in Paris demonstrieren konnte), durch KING und PARK, KALBFLEISCH und NOHLEN, NOHLEN sowie KÜSTER und ELKES, an *Rindern* und *Kälbern* durch SCHROEDER und CRAWFORD, BANKIN, KING und PARK, LARSON und EVANS, WEIL-HALLÉE und TURPIN; an *Kaninchen* und *Meerschweinchen* durch ELBERT, GELBERG und ZOUKERMAN, ISABOLINSKY und GITOWITSCH, PÉPEU, ASSIS, BUSCHMANN, TOGOUNOVA, MIGOUNOV, und BAYDAKOWA, WATANABE, CHAGAS und LUBARSKI, DE SANCTIS MONALDI, BOER, KÜSTER und ELKES, CASTOLDI und MACCHI, VIDAL und LOPEZ, NÉLIS und

PICARD, COMIS, CLAVEAUX, MARGUÍA und ESTABLE, SILBERSCHMIDT, NECHTADIMENKO, ODRINA, SYSSAK und ANGUENTSKI, NINNI und TRAMONTANO.

Von weiteren Experimentatoren seien hier IGRSHEIMER und SCHLOSSBERGER genannt, die den Impfstoff in die vordere Augenkammer von *Meerschweinchen* applizierten und niemals ein Übergreifen der Prozesse auf die inneren Organe sahen, ferner MOURIQUAND und BERTOYE, DE POTTER, sowie MARIAC und AUBERTIN, welche auch nach Schädigungen der Versuchstiere, so z. B. durch intensive Bestrahlung von Meerschweinchen mit ultraviolettem Licht (DE POTTER) oder durch Phosphorinjektionen (MARIAC und AUBERTIN) oder nach vitaminfreier Ernährung (MOURIQUAND und BERTOYE) keine wesentlich größere Empfänglichkeit der Versuchstiere gegen eine Infektion mit BCG feststellen konnten.

Zum Schluß sei noch auf die Befunde von JENSEN, MÖRCH und ORSKOV, von MARIAC und AUBERTIN bei Meerschweinchen und von IGRSHEIMER und SCHLOSSBERGER bei Kaninchen hingewiesen, welchen Autoren es trotz geglückter mehrgliedriger Tierpassagen niemals möglich war, die Virulenz des BCG-Stammes zu steigern¹.

Eigene Pathogenitätsprüfungen mit dem BCG-Stamm².

Versuche an Meerschweinchen.

Wir bedienten uns eines BCG-Stammes, den wir direkt von Prof. CALMETTE erhielten (Kartoffelkultur Nr. 342) und mit den wir unmittelbar nach Empfang folgende 2 Versuchserien anlegten. In der ersten injizierten wir 20 *Meerschweinchen* intraperitoneal 1 mg, in der 2. Versuchsreihe 15 Tiere subcutan am Bauch 5 mg. Bei der Herstellung der Impfstoffverdünnungen bemühten wir uns, genau die Vorschriften CALMETTES beachtend, eine möglichst homogene Suspension herzustellen. Mikroskopische Kontrollen zeigten aber, daß eine absolut gleichmäßige Verteilung nicht eingetreten war, sondern daß ein — wenn auch geringer — Teil der Bakterien in kleineren Haufen zusammenlag.

Die Tiere wurden in verschiedenen Zeitintervallen durch Nackenschlag getötet und sofort sezirt. Für die Diagnosestellung begünstigten wir uns nicht, von den makroskopisch sichtbaren Veränderungen auf ungebrauchten Objektträgern Ausstriche anzulegen und nach ZIEHL-NEELEN zu färben, sondern wir nahmen stets Sterilitätsprüfungen durch Abimpfung auf Blutagar und Serumbouillon vor. Auf diese Weise schlossen wir die Fehlerquelle einer bakteriellen Mischinfektion aus. Aus positiv galten nur die Befunde, in denen durch das Kulturverfahren das Fehlen anderer Erreger festgestellt wurde. Fanden wir spezifische Veränderungen, so entnahmen wir für die Durchführung der Passagen fast das ganze tuberkulöse Gewebe, welches durch intensives Zerreiben im Mörser unter Zusatz von 0,85%iger steriler NaCl-Lösung in eine injizierbare Aufschwemmung verwandelt wurde. Zur Einspritzung nahmen wir Kanülen mit weitem Lumen, so daß fast die gesamte Menge subcutan, in einem Fall intraperitoneal einverleibt werden konnte.

Es sei vorweggenommen, daß kein Tier innerhalb einer Beobachtungszeit von 91 Tagen zugrunde ging und daß eine Störung im Allgemeinbefinden nicht festzustellen war. Bis auf ein intraperitoneal gespritztes Tier (Nr. 11), bei welchem die Impfung angegangen war, nahm stets das Körpergewicht zu. Die Tabellen 1 und 2 enthalten die einzelnen Befunde.

Aus dieser Zusammenstellung ergibt sich, daß die intraperitoneal verabreichte Dosis von 1 mg bei 8 Tieren tuberkulöse Veränderungen hervorgerufen hat. Prädislokationsstellen waren Netz und Peritoneum. Im Peritoneum fanden sich meistens Abscesse, im Netz vor allem verkäste Knötchen. Die Drüsenveränderungen waren charakterisiert durch Verkäsung; einmal (Nr. 1) ließ sich nur eine deutliche Drüsenvergrößerung mit positivem

¹ Nachtrag bei der Korrektur: SAENZ ist es nicht geglückt, durch Doppelinfektion von Meerschweinchen mit BCG und Preisz-Nocard-Bacillen die Infektiosität der Calmette-Kultur zu steigern.

² Ein Teil der Versuche ist in Gemeinschaft mit Prof. Dr. H. HUNZIKER und Dr. A. STAEHELIN ausgeführt worden (vgl. Schweiz. med. Wschr. 1928, Nr. 34, 389).

Tuberkelbacillenbefund, aber keine Verkäsung nachweisen, doch handelt es sich hier um ein Meerschweinchen, welches bereits am 7. Tage getötet war.

Tabelle 1. Intraperitoneale Injektion von 1 mg BCG.

Nr.	Getötet nach Tagen	Tuberkulös verändert waren
1	7	Inguinal- und Mesenterialdrüsen
2	7	∅
3	9	∅
4	9	∅
5	11	∅
6	11	Peritoneum und Netz
7	14	Peritoneum und Netz
8	14	Peritoneum und Netz
9	14	∅
10	16	∅
11	16	Peritoneum und Netz
12	19	∅
13	23	Netz, Mesenterialdrüsen
14	25	Netz
15	53	∅
16	67	∅
17	80	Peritoneum
18	80	∅
19	80	∅
20	80	∅

Tabelle 2. Subcutane Injektion von 5 mg BCG.

Nr.	Getötet nach Tagen	Tuberkulös verändert waren
1	11	Peritoneum, Netz
2	11	Peritoneum, Mesenterialdrüsen
3	11	∅
4	14	Leber, Netz
5	14	Peritoneum
6	15	∅
7	16	∅
8	20	Peritoneum, Inguinaldrüsen
9	21	Peritoneum, Inguinaldrüsen
10	25	Peritoneum
11	60	∅
12	64	interkurrent † ∅
13	89	∅
14	91	∅
15	91	∅

ad Tabelle 1. Wir können keine Aussagen machen, warum unter gleichen Bedingungen bei 8 Tieren die Infektion angegangen war und bei 12 nicht gefangen hatte. Jedenfalls ist der negative Ausfall bei den 12 Meerschweinchen nicht allein mit der Annahme zu erklären, daß die Veränderungen schon ausgeheilt waren. Es geht ja auch aus der Tabelle hervor, daß bei einem Tier nach 80 Tagen ein positiver Befund erhoben werden konnte, während andere Meerschweinchen, die früher getötet wurden, bei der Sektion keine Veränderungen aufwiesen.

Bis auf 1 Tier wurde bei allen positiven Meerschweinchen eine *Rückübertragung versucht*. Sie gelang aber nur bei Nr. 7 und 8. Wir übertrugen tuberkulöses Material in gleichen Mengen subcutan auf je 3 Meerschweinchen und bekamen bei je 2 Tieren Knötchenbildung im Peritoneum und einmal eine Verkäsung der Inguinaldrüsen. Die Fortführung bis zur *dritten Passage gelang nicht*.

ad Tabelle 2. Sieben Tiere zeigten tuberkulöse Herde. Betroffen war vor allem das Peritoneum; doch hatte sich in 5 Fällen die Infektion über die Applikationsstelle ausgebreitet. Auch in dieser Versuchsserie ist der Ausfall kein konstanter.

Die Rückübertragung wurde bei 6 Tieren versucht und gelang zweimal. In dem einen Fall (Nr. 1) wurde von einem großen Absceß zwischen Peritoneum und Haut ausgegangen. Bei der Verimpfung des Eiters auf 2 Meerschweinchen zeigte die Sektion nach 10 Tagen bei einem Tier wiederum einen Absceß, während das andere Meerschweinchen nach 63 Tagen frei von Veränderungen gefunden wurde. Von dem positiven Tier wurde Material auf ein drittes Meerschweinchen übertragen, bei welchem nach 9 Tagen ein erbsengroßer Knoten mit Tuberkelbacillen gefunden wurde. Möglicherweise handelt es sich hier nur um eine unspezifische Fremdkörperreaktion mit bloßer Verschleppung der Bacillen, daher kann nicht mit Bestimmtheit eine Fortführung bis zur dritten Passage behauptet werden.

Diese glückte aber eindeutig bei einem 2. Meerschweinchen (Nr. 5), welches gleichfalls einen großen Absceß in den Bauchdecken hatte; hier war es möglich, die Passage bis zum 4. Tier durchzuführen, bei welchem noch am 57. Tage nach der Übertragung mehrere Knötchen auf dem Peritoneum mit Tuberkelbacillen nachzuweisen waren; außerdem waren beide Inguinaldrüsen verkäst. Bei der Überimpfung auf zwei neue Tiere riß die Passage ab.

Versuche an Kaninchen.

Bei den Virulenzprüfungen des BCG-Stammes an Kaninchen injizierten wir den Impfstoff *suboccipital*. Zu der Anwendung dieses Einverleibungsmodus wurden wir durch die Überlegung bestimmt, daß eine Aussage über die Pathogenität des BCG-Stammes an Wert gewinnen kann, wenn man die Versuchsbedingungen verschärft.

Wir glauben annehmen zu dürfen, daß das Zentralnervensystem ein für die Tuberkuloseinfektion besonders empfindliches Organ ist. Für diese Auffassung sprechen klinische Beobachtungen über das häufige Auftreten der tuberkulösen Meningitis in jüngeren Lebensjahren des Menschen. Auch die Angaben CALMETTES, daß bei den nach seinem Verfahren geimpften Kindern, die an einer Tuberkulose zugrunde gingen, stets eine Meningitis tuberculosa festgestellt werden konnte, lassen sich in diesem Sinne werten. Außerdem wissen wir durch ältere Untersuchungen DEMBINSKIS, daß bei Kaninchen die intracerebrale Applikation *toter* Tuberkelbacillen Abscesse und Tuberkel auf den Meningen hervorrufen kann.

Versuchstechnik. Die Tiere wurden kurz vor der Ausführung des Versuches durch intravenöse Somnifeneinspritzung narkotisiert. Zur Erzielung einer genügenden Schlaf-tiefe genügten 1—1,5 ccm des fertigen in Ampullen befindlichen Handelspräparates, welches langsam injiziert werden muß. Die Einverleibung des Impfstoffes wurde nach der Methode von PLAUT vorgenommen. Bei diesem Injektionsmodus kommt die Flüssigkeit, die wir stets in einem Gesamtvolumen von 0,1 ccm applizierten, in die Cisterna magna. Um uns zu vergewissern, ob der Einstich richtig ausgeführt ist, aspirierten wir zuerst in die Rekordspritze, welche den Impfstoff enthielt, Liquor und entleerten unter schwachem Druck den Inhalt. Die Versuche wurden an 10 Kaninchen angestellt, von denen aber 2 Tiere ausfallen, da sie einer interkurrenten Kaninchensepticämie erlagen. Bei den übrigen 8 Tieren wurde folgender Befund erhoben.

Kaninchen K 1. 2300 g. 15 mg BCG. Keine Krankheitssymptome. Nach 14 Tagen getötet (2100 g). Makroskopisch kein Befund. Histologisch: Querschnitt durch die Zisternengegend: kein Befund.

Kaninchen K 2. 1800 g. 10 mg BCG. Nach 6 Tagen langsam einsetzende Krankheitssymptome, Tier liegt häufig auf der Seite. Die Erscheinungen nehmen zu, Kaninchen liegt konstant; tiefe Atmung, stirbt am 15. Tage. Gewicht 1000 g. Sektion: Meningen sind mit dem Schädelknochen verwachsen. In der Kleinhirngegend ein meningealer Absceß. Histologisch: Der Absceß, welcher hauptsächlich aus lymphocytären Elementen, stellenweise auch aus epitheloidähnlichen Zellen mit Tuberkelbacillen besteht, ist von der Injektionsstelle aus in die Gehirnsubstanz und in das Halsmark vorgedrungen. Meningen weisen stellenweise starke lymphocytäre Infiltrate auf. Lunge: makroskopisch mehrere

stecknadelkopfgröße, graugelbliche Knötchen. Histologisch: Epitheloidzellen, vereinzelt Riesenzellen. Leber: makroskopisch, 1 stecknadelkopfgroßes Knötchen; histologischer Befund wie in der Lunge.

Kaninchen K 3. 2000 g. 10 mg BCG. Keine Krankheitssymptome. Nach 12 Tagen getötet. 1950 g. Makroskopisch kein Befund. Histologisch: Schnitt durch den oberen Teil der Medulla: kein Befund.

Kaninchen K 4. 2480 g. 10 mg BCG. Vom 4. Tag an starke Sekretion des linken Auges; am 8. Tag: das Tier ist bewegungsunlustig; auch das rechte Auge sezerniert. Der Gang des Kaninchens ist schleppend; es fällt häufig um. Einige Tage später: beide Augen verklebt. Das Tier liegt meistens auf der Seite, versucht vergeblich sich aufzurichten. 3 Tage vor dem Exitus letalis: Temperatur 36,2° C, reagiert nicht mehr auf Reize, stirbt am 19. Tag. Sektion: in der Gegend der Einstichstelle zwischen Muskel und Periost ein erbsgroßer Absceß, der auf das Gehirn übergreift. Histologisch: Schnitt durch die Zisternengegend: ein Absceß, der bis auf die Gehirnbasis vorgedrungen ist und aus Lymphocyten und Tuberkelbacillen besteht. Lunge, Leber: kein Befund.

Kaninchen K 5. 2300 g. 10 mg BCG. Keine Krankheitssymptome. Nach 20 Tagen getötet, makroskopisch kein Befund, histologisch: nicht untersucht.

Kaninchen K 6. 1950 g. 10 mg BCG. Liegt bereits vom 1. Tag an nach der Injektion bis zum Tod am 7. Tag fast konstant auf der Seite. Sektion: makroskopisch kein Befund. Histologisch: Schnitt durch die Medulla: an der Basis befindet sich ein kleiner Absceß mit vielen Tuberkelbacillen.

Kaninchen K 7. 1750 g. 1 mg BCG, Tier macht vorübergehend einen kranken Eindruck (unsicherer Gang, Bewegungsunlust). Getötet nach 36 Tagen. Sektion: Makroskopisch: auf der Membran über der Cisterna magna rechts von der Medianlinie zwei gelbliche Knötchen. Quetschpräparat ZIEHL-NEELSEN: reichlich Tuberkelbacillen. Nach Abziehen der Membran sieht man auf der Pia mater zu beiden Seiten mehrere Knötchen. Quetschpräparat: reichlich Tuberkelbacillen. Histologisch: nicht untersucht.

Kaninchen K 8. 2220 g. 1 mg BCG. Keine Krankheitssymptome. Getötet nach 15 Tagen. Sektion: Die Hirnhäute sind oberhalb der Cisterna hämorrhagisch und mit den Knochen verwachsen. Innerhalb der Verwachsungen ein hirsekorngroßes Knötchen. Quetschpräparat nach ZIEHL-NEELSEN: reichlich Tuberkelbacillen. Zwischen Pons und Medulla mehrere stecknadelkopfgröße gelbliche Knötchen. Quetschpräparat: Tuberkelbacillen. Histologisch: Querschnitt durch die Großhirnsubstanz; zellige lymphocytäre Infiltrationen der Meningen mit Tuberkelbacillen. Querschnitt durch die Gegend der Zisterne: Infiltration der Meningen; an einer Stelle beginnende Nekrose mit Tuberkelbacillen.

Im Interesse einer besseren Übersicht sei das Ergebnis noch einmal in Tabellenform wiedergegeben.

Tabelle 3.

Nr.	BCG-Dosis mg	Ergebnis
K 1	15	∅
K 2	10	† Tuberkulöser Gehirnabsceß, Meningitis tuberculosa. <i>Miliare Aussaat.</i>
K 3	10	∅
K 4	10	† Tuberkulöser Gehirnabsceß.
K 5	10	∅
K 6	10	† Kleiner tuberkulöser Absceß in der Medulla, fraglich, ob Todesursache.
K 7	1	Nicht †, Sektion: tuberkulöse Herde auf der Pia mater.
K 8	1	Nicht †, Sektion: meningitis tuberculosa.

Diese Befunde zeigen, daß der BCG-Stamm bei suboccipitaler Einverleibung tuberkulöse Veränderungen an den Meningen und in der Gehirn- bzw. Rücken-

marksubstanz verursachen kann. Ein Blick auf die Tabelle lehrt aber, daß nur massive Dosen von 10 mg imstande waren, pathologische Veränderungen beträchtlicheren Grades hervorzurufen, welche zum Tode führen können. Aber selbst die größeren Mengen sind mitunter unwirksam; geht man mit der Infektionsdosis weiter herunter, so nehmen die tuberkulösen Prozesse in ihrer Ausdehnung ab.

Aus unseren Versuchen also geht hervor, daß sich auch bei direkter Einverleibung des BCG in das Zentralnervensystem keine stärkeren pathogenen Eigenschaften nachweisen lassen.

3. Die Befunde PETROFFs über die Aufspaltung des BCG-Stammes in apathogene und virulente Varianten.

In einer Reihe von Arbeiten hat PETROFF ermittelt, daß Tuberkelbacillenkulturen aus 2 verschiedenen Kolonien von Typen bestehen können, die sich in ihrem kulturellen und tierpathogenen Verhalten scharf voneinander unterscheiden. Diesen Befund konnte PETROFF, wie er in mehreren Publikationen mitteilt, auch bei Ausdehnung seiner Studien auf den BCG-Stamm erheben. Die Einverleibung einer Aufschwemmung von Kolonien des wenig infektiösen Typus (R-Kolonien) führte bei Meerschweinchen zu den benignen Veränderungen, wie man sie gewöhnlich im Tierversuch mit dem BCG-Stamm beobachtet. Nach der Injektion von 2 mg Kultur der virulenten Kolonien (S-Kolonien) entstand jedoch bei Meerschweinchen eine generalisierte Tuberkulose, die den Tod verursachte und welche reihenweise bei Meerschweinchen übertragen werden konnte.

Nachprüfungen der Angaben PETROFFs sind bisher u. a. von KRAUS, TSCHECHNOWITZER (zitiert nach KRAUS), GERLACH, PIASEYKA-ZEYLAND, DE SANCTIS MONALDI, NECHTADIMENKO, ODRINA, SYSSAK und ANGUENITSKI sowie TODA vorgenommen worden, ohne daß es aber möglich war, pathogene Keime aus einem BCG-Stamm zu dissoziieren. Es gelang wohl allen genannten Autoren, von den Originalkulturen Stämme abzuspalten, die in *morphologisch-kultureller Hinsicht* den von PETROFF und Mitarbeitern beschriebenen Rassen entsprachen, die sich aber in ihrem *tierpathogenen Verhalten nicht* von dem gewöhnlichen BCG-Stamm *unterschieden*. Hingegen konnten einige Experimentatoren bei der Untersuchung der beiden von PETROFF gewonnenen und zur Verfügung gestellten BCG-Typen eine stärkere Pathogenität in Übereinstimmung mit PETROFF feststellen, doch lauten die Angaben der einzelnen Autoren nicht übereinstimmend, sondern differieren zum Teil ganz erheblich.

So teilten KRAUS und GERLACH zunächst mit, daß eine von PETROFF isolierte S-Modifikation für Meerschweinchen wesentlich virulenter war, da sich bei mehreren Tieren, die 3 Wochen nach der Infektion getötet wurden, tuberkulöse Prozesse mit Tendenz zur Generalisierung ausgebildet hatten. Diese Aussage wurde aber später durch GERLACH revidiert; er fand nämlich, daß sich auch der S-Stamm nach Verimpfung an Meerschweinchen, Kaninchen und 2 Kälbern nicht anders verhält als eine BCG-Vollkultur, was aber erst evident wurde, als er die Beobachtungszeit verlängerte, unter welchen Bedingungen bei der Obduktion nur minimale zur vollkommenen Rückbildung neigende Affektionen nachzuweisen waren.

Bei den Untersuchungen der R- und S-Formen im ROBERT KOCH-Institut in Berlin wurden nach NEUFELD beide Varianten als für *Meerschweinchen virulent*, aber nicht als *pathogen* für *Kaninchen* gefunden, und daher als humane Typen agnosziert, ein Befund, der hinsichtlich der ermittelten Virulenz der R- und S-Formen in Widerspruch zu den Ergebnissen PETROFFS steht. Wir selbst waren durch die Freundlichkeit von Dr. PETROFF, der uns beide Kolonienformen zur Prüfung übersandte, in der Lage, die Pathogenität der Varianten im Experiment an Meerschweinchen zu studieren, worüber im folgenden berichtet sei.

Versuch. Mit der 7 Wochen alten Original-S-Kultur, die wir von Dr. PETROFF am 6. September 1928 erhielten, wurden am nächsten Tage 9 Meerschweinchen mit fallenden Dosen subcutan injiziert. Das Resultat ist in der nachstehenden Tabelle wiedergegeben.

Tabelle 4.

Meerschweinchen	Gewicht g	Infektionsdosis (mg)	Ergebnis und Befund
B 1	200	2	† 5. 10. 28. An der Einstichstelle ein 3 cm langer und 1 cm breiter käsiger Absceß mit Tuberkelbacillen. In der rechten vergrößerten Inguinaldrüse und in der vergrößerten Milz Tuberkelbacillen. In der Lunge miliare Knötchen mit Tuberkelbacillen.
B 2	250	2	† 22. 10. 28. Tuberkulöser Absceß in den Bauchdecken; in den vergrößerten Inguinal- und Axillardrüsen Tuberkelbacillen.
B 3	250	2	† 5. 10. 28. An der Einstichstelle großer käsiger Absceß mit Tuberkelbacillen. Inguinaldrüsen und Milz vergrößert. Tuberkulöse Knötchen in der Lunge.
B 4	230	0,2	Getötet 20. 10. 28. Tuberkulöser Bauchdeckenabsceß. Vergrößerte und verkäste tuberkulöse Inguinal-, Axillar-Mesenterialdrüsen. Tuberkulöse Knötchen in der Milz.
B 5	260	0,2	Getötet 20. 12. 28. Makroskopisch kein Befund.
B 6	260	0,2	Getötet 17. 10. 28. Tuberkulöser Bauchdeckenabsceß. Verkäste tuberkulöse Inguinaldrüsen.
B 7	260	0,02	Getötet 1. 2. 29. Makroskopisch kein Befund.
B 8	240	0,02	Getötet 27. 10. 28. Tuberkulöser Bauchdeckenabsceß. Verkäste tuberkulöse Inguinal- und Axillardrüsen.
B 9	280	0,02	Getötet 1. 2. 29. Makroskopisch kein Befund.

Rückübertragungsversuche. Von der Milz des Meerschweinchens B 4 wurde Material intraperitoneal und subcutan auf 2 Meerschweinchen übertragen. Das intraperitoneal infizierte Tier starb nach 34 Tagen mit verkästen tuberkulösen Inguinal- und Axillardrüsen und großer Milz, das andere Meerschweinchen nach 111 Tagen mit tuberkulösen Veränderungen in den Lungen, in der Milz und in der Leber. Von letzterem Tier gelangen noch Passagen bis zur 4. Generation, wobei die Meerschweinchen stets an der tuberkulösen Infektion zugrunde gingen; von weiteren Rückübertragungen wurde Abstand genommen.

Aus diesen Versuchen kann man entnehmen, daß der PETROFFSche S-Stamm *wesentlich virulenter* für Meerschweinchen ist als die Original-BCG-Kultur, da

2 mg eine tödliche tuberkulöse Infektion und geringere Mengen von 0,2—0,02 mg noch tuberkulöse Veränderungen hervorrufen können.

Bezüglich der Resultate der mit der R-Varianten ausgeführten Prüfung an 12 Meerschweinchen, von denen 4 10 mg, 4 1 mg und 4 Tiere 0,1 mg intraperitoneal erhielten, möchten wir summarisch berichten, daß die Reaktionen fast die gleichen waren wie bei den Tieren nach der Einverleibung der BCG-Vollkultur; kein Meerschweinchen starb innerhalb einer 5monatlichen Beobachtungszeit und die Sektion der getöteten Tiere zeigte nur die bekannten geringfügigen Veränderungen, so daß wir von einer detaillierten Wiedergabe der Befunde absehen können.

Die Feststellungen von DREYER und VOLLUM über die Abspaltung virulenter Formen aus der BCG-Kultur.

Die Technik, mit der es den Autoren gelang, nicht nur aus dem BCG, sondern zuvor aus typischen humanen Tuberkelbacillen Varianten größerer Virulenz zu gewinnen, entspricht nicht der von PETROFF angegebenen und dürfte, falls die betreffenden Mitteilungen bestätigt werden könnten, eine neue Methode der Analyse von Tuberkelbacillenstämmen darstellen. Im Gegensatz zu PETROFF verwandten DREYER und VOLLUM nicht feste, sondern flüssige Nährböden und zwar Kalbfleischbouillon, abgefüllt in Kolben zu 5 Liter, in denen sie die Stämme so zur Entwicklung kommen ließen, daß sich die Bacillen nicht auf der Oberfläche, sondern am Boden in körnchenartiger Zusammensetzung entwickelten.

In einem 1. Versuch mit einem BCG-Stamm, der auf Eiernährböden in mehreren Passagen bereits gezüchtet war und dabei seine Apathogenität nicht verloren hatte, konnten durch Anlegen von Tiefenkulturen bzw. von einer Passagetiefenkultur Formen gewonnen werden, deren intraperitoneale Einverleibung bei Meerschweinchen in Mengen von 2—10 mg den Tod an generalisierter Tuberkulose innerhalb von 25—62 Tagen verursachte. Eine Wiederholung des Experimentes mit einem 2. von CALMETTE bezogenen Stamm gab ein ähnliches Resultat: bei der direkten Verimpfung des Materiales von den Originalkartoffelkulturen an 20 Meerschweinchen, die 0,1—50 mg intraperitoneal erhielten, manifestierte sich keine erhöhte Virulenz; anders aber, als die Infektion mit der 1. Tiefenkultur vorgenommen wurde, die im Parallelversuch angelegt war; bei der Prüfung der Kultur am 9. Tag trat noch keine Steigerung der Infektiosität zutage, sondern erst am 43. Tag, da nunmehr die Dosen von 0,1—1 mg bei 2 Tieren eine allgemeine Tuberkulose mit Affektionen der Hoden, Nebenhoden, Lungen und Leber entstehen ließen und da ein Meerschweinchen, das mit 10 mg intraperitoneal gespritzt war, innerhalb von 13 Tagen mit den Zeichen einer generalisierten Tuberkulose verendete. Daß die gleiche Kultur nach 92 Tagen wiederum nicht mehr infektiöser war, spricht nicht gegen die ersterhobenen Beobachtungen, welche die Autoren insofern zu bestätigen vermochten, als in Versuchen an Meerschweinchen mit weiteren Passagetiefenkulturen der beiden Ausgangs-BCG-Stämme erneut eine Pathogenität eruiert werden konnte. — Prüfungen der Typenzugehörigkeit durch GRIFFITH von 2 Stämmen, die aus den Versuchsmeerschweinchen gewonnen waren, ließen nur erkennen, daß es sich um Säugetierstämme handelt, deren

sichere Einordnung in den Typus humanus oder bovinus nicht möglich war. — Untersuchungen des BCG mittels der gleichen Methode von anderer Seite sind bisher nicht bekannt geworden.

4. Was ergibt sich aus der Gesamtheit der Tierversuche für die Beurteilung der Pathogenitätsfrage des BCG-Stammes?

Wenn wir von den Befunden von GALLI-VALERIO und NOBEL und Mitarbeiter absehen, die uns nicht beweiskräftig erscheinen, so liegen folgende Ergebnisse vor, welche gegen die Apathogenität des BCG-Stammes sprechen könnten. Einmal die Angaben von HUTYRA und SCHÜTZ, WATSON, UHLENHUTH und SEIFFERT, MALKANI über die gelegentlich beobachtete höhere Virulenz der Kultur für Meerschweinchen, dann die Mitteilungen von HUTYRA und SCHÜTZ, KIRCHNER, TIEDEMANN und HORMAECHE über die Virulenzsteigerung durch Passagen bzw. durch Mischinfektionen (HORMAECHE, LIGNIÈRES) und schließlich die Berichte PETROFFS und Mitarbeiter und von DREYER und VOLLUM über die Abspaltbarkeit virulenter Varianten aus dem Originalstamm.

Diesen relativ vereinzelt Befunden steht wiederum eine sehr große Zahl von Resultaten gegenüber, nach denen das Vaccin unschädlich sein soll und zwar auf Grund der Ermittlungen, daß 1. die durch den BCG-Stamm bei den verschiedenen Versuchstieren hervorgerufenen Veränderungen minimal sind, daß 2. das Anlegen von Passagen entweder nicht möglich ist oder zwar gelegentlich gelingt, ohne daß aber eine Virulenzsteigerung eintritt und 3., daß der BCG-Stamm nicht pathogene S-Formen abspaltet, wie es PETROFF angibt.

Angesichts dieser divergierenden Beobachtungen kann zu der Pathogenitätsfrage des BCG nur folgende Stellung eingenommen werden: *die Widersprüche in den Virulenzbefunden des BCG gestatten nicht, ein definitives Urteil abzugeben; man kann zur Zeit nicht mehr sagen, als daß nach dem Ausfall der Experimente keine hinreichende Sicherheit besteht, daß der Impfstoff so harmlos ist und daß er seine von den meisten Autoren nachgewiesene Unschädlichkeit konstant beibehalten wird, wie es CALMETTE behauptet und wie es von einem für die Humanmedizin bestimmten Vaccin zu fordern ist.* Wir wollen aber schon an dieser Stelle betonen, daß das Problem der Schutzimpfung nach CALMETTE nur zu einem geringeren Teil durch das Pathogenitätsverhalten des BCG-Stammes entschieden wird; die endgültige Beurteilung des Verfahrens wird vor allem, wie DOERR wiederholt (unter anderem von dem Schweizerischen Kliniker-Verband in Basel am 23. Juni 1928) hervorgehoben hat, davon abhängen, ob die Impfung einen hinreichenden Schutz gewährt oder nicht.

5. Die Tuberkulinreaktion bei den mit dem BCG-Stamm geimpften Tieren nach a) parenteraler und b) oraler Applikation.

ad a. Bezüglich des Verhaltens der Tuberkulinreaktion bei mit BCG geimpften Rindern gibt CALMETTE an, daß die *intravenöse* Injektion von 20 mg die Tiere tuberkulinempfindlich macht, daß dieser Zustand aber sehr schnell wieder vorübergeht; so reagierten nach 2 Monaten von 8 Rindern 3 positiv, eines zweifelhaft, 4 negativ. Hingegen hielt bei *subcutaner* Applikation die Empfindlichkeit längere Zeit an; sie ließ sich bei 5 von 8 Tieren noch 4 Monate nach der Vorbehandlung nachweisen.

Die Angaben CALMETTES konnten von LANGE und LYDTIN insofern, bestätigt werden als auch sie fanden, daß *Rinder*, die intravenös mit 20 mg oder subcutan mit 100 mg geimpft waren, auf Tuberkulin reagierten. Über die Dauer der Tuberkulinempfindlichkeit bei den mit BCG geimpften Rindern liegen in der Literatur keine sonstigen Angaben vor.

Von den kleinen Laboratoriumstieren zeigen *Meerschweinchen*, wie CALMETTE, GUÉRIN, NÈGRE und BOQUET mitteilen, vom 5. Tag an nach subcutaner Injektion (von 1 mg) eine positive Tuberkulinreaktion. Die Autoren geben weiter an, daß *Kaninchen*, die subcutan oder intravenös geimpft waren, vom 15. Tag an reagierten und bis zu 8 Monaten tuberkulinempfindlich blieben.

Nach neueren Versuchen von BOQUET, NÈGRE und VALTIS sollen zur Erzeugung einer auch längere Zeit anhaltenden Empfindlichkeit gegen Tuberkulin nicht einmal große Dosen BCG erforderlich sein; wenn die Angaben der Autoren zutreffen, würden schon 0,0001 mg des subcutan applizierten Impfstoffes genügen, damit die Reaktionsfähigkeit der Haut gegen 0,1 cem 1 : 10 verdünnten Alttuberkulins bis zu 9 Monaten nachweisbar bleibt.

Überprüfungen von anderer Seite haben jedoch ergeben, daß die Fähigkeit des BCG-Stammes, Meerschweinchen tuberkulinempfindlich zu machen, nicht dem Sensibilisierungsvermögen virulenter Bacillen gleichgesetzt werden kann. Wenn es auch zweifellos gelingt, durch Injektionen großer Dosen des BCG eine Tuberkulinempfindlichkeit bei Meerschweinchen und Kaninchen hervorzurufen (UHLENHUTH und SEIFFERT, LANGE, MALKANI, BOER), so ist doch diese viel weniger ausgeprägt als bei mit pathogenen Tuberkelbacillen infizierten Meerschweinchen.

Dies geht einmal aus den Befunden von KRAUS und FUJIOKA sowie MALKANI hervor, welche gezeigt haben, daß Meerschweinchen nach der Vorbehandlung von 10—20 mg BCG und mehr niemals auf die intraperitoneale Einverleibung von Alttuberkulin hin im Shock zugrunde gehen, während nach der Infektion mit virulenten Bacillen die intraperitoneale Einspritzung von Tuberkulin fast stets den Tod zu Folge hat. Ebenso hat BALOZET festgestellt, daß die Injektion massiver Dosen von 50 mg BCG zu der Einverleibung virulenter Keime keine allgemeine Tuberkulinempfindlichkeit bei Meerschweinchen entstehen läßt.

ad b. CALMETTE gibt an, daß es bei Meerschweinchen auch durch *Fütterung* mit BCG möglich sei, eine positive Hautreaktion hervorzurufen; doch seien dazu wesentlich höhere Dosen erforderlich. CALMETTES Mitarbeiter NÉLIS verfütterte an 4 Meerschweinchen Dosen von je 3 mal 10 cg; nach 14 Tagen waren alle 4 Tiere tuberkulinnegativ, erst am 32. Tag reagierten 2 Tiere und am 57. Tag sämtliche 4. Die Empfindlichkeit blieb 6—10 Monate bestehen.

Aus dem Laboratorium von CALMETTE ist ferner eine Arbeit von VALTIS und SAENZ über die Tuberkulinempfindlichkeit oral mit BCG geimpfter junger Meerschweinchen erschienen, in der mitgeteilt wird, daß nach stomachaler Vaccination zwar eine Sensibilisierung eintreten kann, daß die Tuberkulinempfindlichkeit jedoch nicht bei allen Tieren zur Ausbildung kommt und auch häufig nur kürzere Zeit bestehen bleibt. Die Protokollübersicht der betreffenden Publikation zeigt, daß von 12 Meerschweinchen, die 2 Tage post partum 30 mg BCG geschluckt hatten, 8 Tiere nach mehr als 40 Tagen deutlich positiv, 2 Tiere nach 137 Tagen sehr schwach und 2 überhaupt nicht reagierten; bei 4 von den 8 tuberkulinempfindlichen Tieren ließ sich die Allergie gegen Tuberkulin nur 15—16 Tage nachweisen.

Nicht ohne Interesse ist die von VALTIS und SAENZ ermittelte Tatsache, daß bei den mit den BCG später oral revaccinierten Meerschweinchen eine wiedereingetretene Sensibilisierung schon nach 21 Tagen festgestellt werden konnte, Befunde, die in Übereinstimmung mit den von WILLIS (s. S. 55) stehen. In der gleichen Arbeit berichten die Autoren, daß die bei den revaccinierten Meerschweinchen vorhandene cutane Tuberkulinempfindlichkeit häufig völlig zurückgehen kann, um sich später spontan wieder auszubilden.

Das Auftreten der Tuberkulinempfindlichkeit bei Meerschweinchen nach Verfütterung von BCG ist ferner von LANGE beschrieben worden; von 10 Tieren, denen je 1 g (!) verabreicht wurde, reagierten 8 auf Tuberkulin.

CASTALDI und MACCHI wollen durch zehnmahlige orale Zuführung von je 20 mg BCG bei 40 Meerschweinchen in allen Fällen die Ausbildung einer Tuberkulinempfindlichkeit erzielt haben, nicht aber bei 51 jungen Kaninchen, welche die gleichen Mengen BCG stomachal erhielten und von denen nur 5 fraglich, der übrige Teil negativ reagierte.

Im Gegensatz zu den bisher wiedergegebenen Befunden steht, daß REMLINGER und BAILLY am 30., 43. und 74. Tag nach der oralen Zuführung von 1 cg—1 g BCG bei Meerschweinchen keine cutane Tuberkulinreaktion auszulösen vermochten; ebenso haben eigene Versuche von uns am Hygienischen Institut in Basel an 19 2—5 Tage alten Meerschweinchen, die mit 3mal 1 cg gefüttert und nach 2—3 Wochen mit Tuberkulin geprüft wurden, 15mal ein negatives und 4mal ein zweifelhaftes Resultat ergeben.

Zusammenfassung über das Auftreten der Tuberkulinreaktion bei mit BCG infizierten Tieren.

Aus den Untersuchungen der verschiedenen Autoren geht hervor, daß die *parenterale* Infektion mit dem BCG-Stamm bei Rindern, Kaninchen und Meerschweinchen eine Allergie gegen Tuberkulin verursachen kann. Nach den Befunden von KRAUS und FUJIOKA sowie BALOZET entspricht aber die Stärke Tuberkulinempfindlichkeit nicht der, wie man sie in der Regel nach einer Infektion mit virulenten Bacillen beobachtet. Widersprechend sind die Angaben über die Sensibilisierung nach *stomachaler* Einverleibung des BCG, da bei *Meerschweinchen* von den *verschiedenen* Autoren wie auch von den gleichen Untersuchern sowohl glatt *negative*, wie deutlich *positive* als auch *zweifelhafte* Befunde erhoben wurden, während bei *Kaninchen* nur *fragliche* und *negative* Reaktionen verzeichnet werden konnten.

6. Die Prüfung des BCG-Stammes auf seine Schutzwirkung in Versuchen an kleinen Laboratoriumstieren.

Die Feststellungen CALMETTES und seiner Mitarbeiter.

a) Wirkung der parenteralen Vorbehandlung.

Über die Schutzwirkung von BCG nach parenteraler Einverleibung macht CALMETTE nur spärliche Mitteilungen. Er gibt an, daß Meerschweinchen nach der intrakardialen Injektion einen gewissen Schutz gegen die konjunktivale Infektion besitzen. Während nämlich Kontrolltiere mit schweren Veränderungen zugrunde gingen, blieben die geimpften Tiere bis 3 1/2 Monate nach der Infektion am Leben und zeigten bei der Tötung nach etwa 3 Monaten keine Veränderungen an den Lungen und Bauchorganen; hingegen waren die Halslymphdrüsen befallen, wenn auch nicht so stark wie bei den Kontrollen. CALMETTE selbst will aus diesen Versuchen keine weiteren Schlüsse ziehen.

Kaninchen erwiesen sich nach *subcutaner* oder *intraperitonealer* Impfung als *nicht* geschützt, wohl aber nach intravenöser Einspritzung, unter welchen Bedingungen die einmalige Darreichung von 25—30 mg BCG eine Immunität gegen eine intravenöse Infektion verliehen haben soll, die unbehandelte Tiere innerhalb von 50—60 Tagen tötete. Der Schutz hielt aber nie länger als 6 Monate

an, auch gingen die Tiere, die zunächst die Kontrollen überlebten, früher oder später zugrunde.

b) Wirkung der oralen Vorbehandlung.

Versuche an Meerschweinchen. In Gemeinschaft mit BOQUET und NÈGRE verfütterte CALMETTE an 36 jungen Meerschweinchen 60—80 mg BCG verteilt auf mehrere Dosen. Drei Monate später wurden die Tiere zusammen mit 6 Kontrollen auf ihre Resistenz gegen eine Fütterungsinfektion untersucht. Die nichtvorbehandelten Tiere starben sämtlich an Tuberkulose nach 70—100 Tagen; bei den geimpften Meerschweinchen wurde folgender Befund erhoben:

7 Meerschweinchen überlebten, wurden getötet und zeigten bei der Sektion am 270. Tag eine Mesenterialdrüsenentzündung (adénite mésentérique); außerdem hatte ein Tier eine generalisierte Tuberkulose und 4 Meerschweinchen vereinzelte tuberkulöse Herde in den Bauchorganen.

4 Meerschweinchen starben nach etwa 5 Monaten mit einer Mesenterialdrüsenentzündung; 3 von diesen hatten außerdem eine generalisierte Tuberkulose.

12 Tiere starben nach etwa 4 Monaten an einer Mesenterialdrüsenentzündung, 6 von ihnen zeigten mehr oder minder ausgedehnte tuberkulöse Veränderungen.

11 Tiere gingen nach etwa drei Monaten an einer Pasteurellainfektion zugrunde, doch waren bei allen Meerschweinchen tuberkulöse Veränderungen nachzuweisen.

Die restlichen zwei Tiere starben am 30. bzw. 40. Tag nach der Infektion an einer Pasteurellose, ohne tuberkulöse Herde zu zeigen.

CALMETTE glaubt auf Grund dieses Versuches, daß die orale Einführung von BCG junge Meerschweinchen gegen eine starke Infektion resistent macht. Unseres Erachtens sind die Experimente CALMETTES nicht überzeugend genug, da 1. die Zahl der Kontrollen eine zu geringe war und 2. nur wenige von den geimpften Tieren frei von tuberkulösen Veränderungen gefunden wurden. Man muß auch in Betracht ziehen, daß die *Fütterungsinfektion*, worauf LANGE aufmerksam macht, häufig sehr unregelmäßig verlaufen kann.

Versuche an Kaninchen. 12 junge Kaninchen wurden je 200 mg BCG verteilt auf 10 Dosen verfüttert. Die orale Infektion erfolgte zusammen mit drei Kontrollen nach drei Monaten; 6 von den geimpften Tieren wurden am 130. Tage getötet und zeigten sämtlich tuberkulöse Affektionen, die teilweise nicht sehr ausgesprochen waren. Die anderen 6 Kaninchen wurden nach einem halben Jahr getötet und wiesen folgenden Befund auf: Bei allen fanden sich eine Mesenterialdrüsenentzündung (adénité mésentérique scléreuse), bei 3 Kaninchen vereinzelte Tuberkel in den Lungen. Die 3 Kontrollen wurden nach 70, 120 und 130 Tagen geschlachtet und zeigten tuberkulöse Veränderungen, die nicht sehr ausgesprochen waren.

Es ist schwierig, an Hand dieses Experimentes zu sagen, ob der BCG-Stamm unter den von CALMETTE gewählten Versuchsbedingungen eine immunisierende Wirkung entfaltet hat. Es sind wohl quantitative Differenzen bei den Kontrollen und ungeimpften Tieren vorhanden, doch leidet auch dieser Versuch an der geringen Zahl der Kontrollen, ferner auch an der Kürze der Beobachtungszeit; beweisend sind diese Befunde jedenfalls nicht.

Untersuchungen anderer Autoren an kleinen Laboratoriumstieren über die Schutzwirkung des BCG. TZEKHOVITZER und Mitarbeiter prüften das Verhalten oral geimpfter Meerschweinchen bei subcutaner und stomachaler Infektion mit verschiedenen virulenten bovinen Tuberkelbacillen und gaben in ihrer I. Publikation an, daß die Vaccination nicht gegen eine *subcutane* Infektion schützt. In den Experimenten bei *oralen* Nachinfektion sahen sie bei einigen Tieren die gleichen Veränderungen wie bei den Kontrollen. Meerschweinchen jedoch, die ein Gewicht unter 165 g hatten, lebten teilweise erheblich längere Zeit als nichtgeimpfte Tiere, auch zeigte die Sektion interkurrent gestorbenen jüngerer Meerschweinchen tuberkulöse Veränderungen, die sich bereits im Stadium der Rückbildung zu befinden schienen.

In diesen Versuchen läßt sich wohl ein Einfluß der Impfung auf die nachfolgende Infektion in gewissem Grade feststellen. Doch sagt TZEKHOVITZER selbst, daß, da die analogen Kaninchenversuche auch unregelmäßig ausgefallen sind, die Aufgabe der Vaccination der kleinen Laboratoriumstiere nicht als gelöst angesehen werden kann.

Später veröffentlichte der gleiche Autor neue Versuche, in denen er zu einem wesentlich besseren Urteil über die immunisierenden Fähigkeiten des BCG-Stammes kam. Er verfütterte an 11 Meerschweinchen fünfmal 2 mg BCG und infizierte die Tiere einen Monat später mit einem virulenten bovinen Stamm oral nach. Von den 11 Meerschweinchen erwiesen sich bei der Sektion nach 7—8 Monaten 6 frei von tuberkulösen Veränderungen; zwei hatten tuberkulöse Herde in geringer Zahl, drei waren interkurrent ohne tuberkulöse Veränderungen gestorben. Von 9 Kontrollen gingen 6 innerhalb 4—8 Monaten mit tuberkulösen Veränderungen zugrunde, bei 3 jedoch war die Infektion nicht angegangen. Ähnlich sind die Resultate an *Kaninchen* ausgefallen. 14 junge (3 Wochen alte) Kaninchen erhielten per os zehnmal je 20 mg und zweimal 24 mg BCG und wurden 2 Monate später zusammen mit 10 Kontrollen oral infiziert. Von den nichtbehandelten Tieren gingen 7 im Verlauf von 2—7 Monaten an der Tuberkulose zugrunde. 2 Tiere waren nicht infiziert und 1 Kaninchen wies nur bei der histologischen Untersuchung in der Niere tuberkulöse Herde auf. Von den geimpften Tieren wurden 2 tuberkulös, 12 blieben tuberkulosefrei.

LANGE und LYDTIN verglichen bei Meerschweinchen den Einfluß der parenteralen, subcutanen, intraperitonealen und intravenösen Vorbehandlung mit der oralen. Bei der stomachalen Einverleibung wurden 1 g BCG, bei der intravenösen 5 mg, bei der intracutanen und subcutanen 14—16 mg appliziert. Die Infektion wurde nach 3—4 Monaten mit einer minimalen Infektionsdosis (1 : 10 000 000 — 1 : 100 000 000 mg) auf intracutanem Wege vorgenommen. Es ergab sich bei den parenteral geimpften Tieren, daß über die Hälfte von 16 Meerschweinchen keine Primäraffekte bekamen, während sämtliche 11 Kontrollen mit der Bildung eines Primäraffektes reagierten. Auch in dem Auftreten weiterer Krankheitserscheinungen stellten sich Unterschiede heraus, insofern als bei den geimpften Tieren die Lymphdrüsenveränderungen viel später zur Ausbildung kamen. LANGE und LYDTIN geben ferner an, daß eine Schutzwirkung auch bei der Nachinfektion durch Inhalation bei den parenteral geimpften Meerschweinchen zutage trat. Hingegen ließ die *orale* Impfung keinen Einfluß erkennen (Versuch mit 8 Meerschweinchen).

In den Kaninchenversuchen sind die Resultate wesentlich ungünstiger ausgefallen. Nach parenteraler Vorbehandlung zeigten die subcutan und intravenös vorbehandelten Tiere bei intravenöser und intratrachealer Infektion eine schwerere Tuberkulose als die meisten Kontrollen. Die intravenös geimpften Tiere wiesen teilweise geringere Veränderungen auf als die nicht vorbehandelten.

Zusammenfassend sagen die Autoren, daß bei *Kaninchen* der Schutzeffekt nicht über das hinausgeht, was sie in früheren Untersuchungen durch Vorbehandlung mit abgetöteten Bacillen erreichen konnten.

HEYMANS glaubt eine immunisierende Wirkung in einem Versuch an 150 Meerschweinchen und Kaninchen gesehen zu haben. Er gibt ohne genaue Einzelheiten an, daß die geimpften Tiere bei einer sehr schwachen Nachinfektion sämtlich zwar tuberkulös wurden, die Kontrollen aber im Durchschnitt um 30—60 Tage überlebten. Er spricht daher dem BCG-Stamm immunisierende Eigenschaften zu, welche aber nicht genügen, um eine tödliche Infektion abzuwehren.

KORSCHUN berichtete in einer vorläufigen Mitteilung, daß bei Meerschweinchen, die auf verschiedenem Wege, darunter auch oral, geimpft und nachinfiziert wurden, tuberkulöse Prozesse entstanden, die zur Sklerose neigten. Soweit man aus seinen Angaben ersehen kann, sind aber die Tiere schließlich an einer Tuberkulose zugrunde gegangen.

Nach den Versuchen von SELTER und BLUMENBERG an 22 Meerschweinchen, von denen 6 als Kontrollen dienten, kann man schließen, daß die subcutane Einführung des BCG-Stammes eine gewisse Resistenz gegen die subcutane Nachinfektion verleiht. Während bei sämtlichen Kontrollen die Infektion zu einer schweren, allgemeinen Tuberkulose führte, waren die Organe bei 8 geimpften Tieren vollkommen frei und bei den anderen wesentlich geringer affiziert. In keinem Falle aber hat die Immunität ausgereicht, um die Infektion gänzlich abzuwehren; bei allen geimpften Meerschweinchen konnten tuberkulöse Veränderungen an der Reinfektionsstelle festgestellt werden.

IMAMURA und TAKAHASHI sind auf Grund von Meerschweinchenversuchen der Ansicht,

daß der BCG-Stamm zu immunisieren vermag. Bei intravenös mit 0,01—20 mg vaccinierten Tieren sahen sie, daß nach intracutaner Einverleibung wenig virulenter Bacillen tuberkulöse Hautläsionen entstanden, die aber im Verhältnis zu den Kontrolltieren nur geringfügig waren und gute Heilungstendenzen zeigten.

SATAKE berichtet, daß die *stomachale* Einverleibung von BCG-Meerschweinchen eine Immunität gegen eine auf demselben Wege vorgenommene Infektion verleiht. Angesichts des Fehlens von Kontrollen dürften die Versuche kaum beweisend sein.

OKELL und PARISH fanden, daß Meerschweinchen, die mit 100 mg BCG geimpft waren und mit virulenten bovinen oder humanen Bacillen parenteral infiziert wurden, eine längere Lebensdauer als die Kontrollen zeigten.

Über eine hochgradige Ausbildung der Resistenz durch intradermale Impfung macht NINNI Mitteilung, welcher konstatierte, daß Meerschweinchen, die auf diesem Wege mit 0,5 und 1 g BCG vorbehandelt waren, sich gegen eine Infektion nach einem Monat vollkommen refraktär verhielten, wenn letztere an der Vaccinationsstelle gesetzt wurde.

Auch KIRCHNER und NEWTON sowie RIST und MISIEWICZ sahen nach subcutaner bzw. intraperitonealer Applikation des BCG einen Impfschutz, der sich durch eine längere Lebensdauer der vaccinierten Tiere gegenüber den Kontrollen dokumentierte und nach den Angaben der beiden erstgenannten Autoren in Abhängigkeit von der Stärke der durch den BCG-Stamm gesetzten Infektion stand. Ebenso glaubt CL. SCHILLING und zwar vorwiegend auf Grund pathologisch-anatomischer Untersuchungen der Lungen von Meerschweinchen, die intravenös mit BCG vorbehandelt und mit einem virulenten Stamm nachinfiziert wurden, daß der BCG immunisierende Qualitäten besitzt.

REMLINGER und BAILLY, welche durch die parenterale Vorbehandlung von Meerschweinchen nur eine minimale Resistenzsteigerung erzielen konnten, erreichten durch Verfüttern des Vaccins bei 10 Tage alten Meerschweinchen eine beträchtlichere Erhöhung der Widerstandsfähigkeit, welche durch eine wesentlich geringere Ausbildung der tuberkulösen Veränderungen und durch einen bedeutend chronischeren Verlauf der Krankheit gegenüber den nicht geimpften und mit virulenten Bacillen infizierten Kontrolltieren gekennzeichnet war.

Eine nur geringe und nicht in allen Fällen sicher zu beurteilende Resistenzsteigerung stellten bei Meerschweinchen nach intraperitonealer Vaccination CHIARI, NOBEL und SOLÉ fest, desgleichen KÜSTER und ELKES bei intraperitoneal, subcutan, oral, intrapleural und tracheal vorbehandelten und tracheal reinfizierten Meerschweinchen sowie bei tracheal vaccinierten und subcutan geprüften Kaninchen, ferner CASTOLDI und MACCHI bei oral geimpften und intraperitoneal, bzw. stomachal und konjunktival reinfizierten Meerschweinchen und Kaninchen, ebenso SILBERSCHMIDT bei nicht oral geimpften Meerschweinchen und Kaninchen, während BOCCHINI in Versuchen an Kaninchen so gut wie gar keine Wirksamkeit des Impfstoffes sah, wenn die Vorbehandlung durch intravenöse Infektion von 30 mg BCG erfolgte und wenn für die 2½ Monate später vorgenommene Prüfung die große Dosis von 0,5 mg einer virulenten bovinen Kultur verwandt wurde.

Besprechung der Untersuchungsergebnisse über die Immunisierung kleinerer Laboratoriumstiere mit BCG.

Aus der Mehrzahl der Versuche geht hervor, daß der BCG-Stamm bei *parenteraler* Einverleibung *Meerschweinchen* einen Schutz verleiht, dessen Stärke von den meisten Autoren als mehr oder weniger gering und nur von vereinzelten Experimentatoren als erheblich bezeichnet wird. *Orale* Impfversuche sind weniger zahlreich angestellt worden und haben widersprechende Resultate ergeben, da sowohl ein Vaccinationseffekt beträchtlicheren Grades festgestellt werden konnte, wie auch andererseits Angaben über das Ausbleiben jeglichen Schutzes gemacht wurden.

Bei *Kaninchen* übt nach TZEKHOVITZER die orale Einverleibung eine immunisierende Wirkung aus; Bestätigungen seiner Ergebnisse sind nicht publiziert worden; die parenterale Applikation des BCG wird von LANGE und LYDTIN sowie von BOCCINI als ziemlich einflußlos auf das Angehen einer späteren Infektion angegeben.

7. Immunisierungsversuche an Affen und Rindern.

Von einer genaueren Schilderung und Aufzählung der an Affen und Rindern mit dem BCG-Stamm durchgeführten Vaccinationsexperimente glauben wir Abstand nehmen zu können, weil während der Niederlegung dieser Arbeit 2 Monographien erschienen sind, und zwar „GERLACH, die Schutzimpfung gegen Tuberkulose mit BCG nach CALMETTE-GUÉRIN“, und „ASCOLI, La Vaccination antituberculeuse avec les bacilles chez les animaux et chez l'homme, Istituto editoriale cisalpino“, in welchen das kasuistische Material, wenn auch nicht vollständig, so doch zum größten Teil enthalten ist. Ein weiteres Moment, das uns eine detaillierte Wiedergabe der in Betracht kommenden Experimente überflüssig erscheinen läßt, ist durch den Umstand gegeben, daß auch eine gründliche Diskussion der betr. Versuche nicht die entscheidende Frage wird klären können, ob das CALMETTESCHE Vaccin Affen und Rindern einen Schutz verleiht, der die Anwendung des Impfstoffes beim Menschen rechtfertigt oder nicht. Vergleicht man nämlich die von den einzelnen Autoren gewonnenen Immunisierungsergebnisse, so sieht man, daß von einer auch nur annähernden Übereinstimmung keine Rede sein kann, sondern daß in der Beurteilung des prophylaktischen Impfeffektes alle überhaupt möglichen Nuancen vorhanden sind und daß ferner das Pro und Kontra bei den nach der Vaccination von Rindern und Affen erhaltenen Resultaten viel stärker ausgeprägt ist, als in den analogen Versuchen bei kleineren Laboratoriumstieren, in denen doch eine wenigstens leidliche Übereinstimmung herrscht.

So finden wir neben den Forschern wie WILBERT, einem Mitarbeiter CALMETTES, und wie KRAUS und GERLACH, welche nach der hauptsächlich parenteral vorgenommenen Einverleibung des BCG bei *Affen* einen einwandfreien Schutzeffekt gegen die Ansteckung unter natürlichen oder künstlichen Bedingungen konstatiert haben wollen, auf der anderen Seite solche Autoren, die mit dem BCG nur einen minimalen Schutz (KIRCHNER und SCHNIEDER, NOHLEN, KÜSTER und ELKES) oder gar keinen Vaccinationseffekt (KALBFLEISCH und NOHLEN, L. LANGE) erzielen konnten. Auch bei den Impfversuchen an *Rindern* wären zunächst einmal jene Experimentatoren zu nennen, die auf Grund der Erfahrungen bei *künstlicher* Nachinfektion (CALMETTE und GUÉRIN, TZEKHOVITZER, ASCOLI, GERLACH, OBUCHOWSKYJ und PASCHKOSKYJ, WICHNEWSKY, HARING, TRAUM, HAYES und HENRY, BANKIN) oder bei *natürlicher Ansteckung im Seuchenstall* (CALMETTE und GUÉRIN) oder auf Grund *statistischer Beobachtungen* durch Angaben über Ausbleiben der Spontanerkrankung durchgeimpfter Herden (GUÉRIN, RICHARD, BOISSIÈRE, ASCOLI, BAR, ASSIS und DUPONT, BAER, SEIFERLE, FÉNELON, BRINET) dem Vaccin CALMETTES ein stärkeres Immunisierungsvermögen zusprechen wollen. Diesen Untersuchern wären diejenigen Forscher gegenüberzustellen, welche weder im Experiment bei künstlicher Nachinfektion (LANGE und LYDTIN, LANGE und WETHMAR, KORSCHUN und DWIJKOFF, FORSSNER, JUNDELL und MAGNUSSON, SCHROEDER

und CRAWFORD) oder im Kontaktversuch durch Zusammenbringen geimpfter Kälber mit offentuberkulösen Tieren (UHLENHUTH, MÜLLER und HILLENBRAND, LARSON und EVANS), noch bei einer über längere Zeit ausgedehnten Beobachtung vacciniertes Herden (Bericht der Abt. f. Landwirtschaft zu Springfield, Illinois [siehe bei LARSON]) einen stärkeren bzw. zur Abwehr der tuberkulösen Infektion sicher hinreichenden Impfschutz sahen, und welche sich daher in der Frage der Einführung des BCG-Vaccins in die Praxis der Veterinär- oder Humanmedizin mehr oder minder reserviert verhalten.

Das Vorhandensein der eben skizzierten Widersprüche ist um so beklagenswerter, als durch diese Nichtübereinstimmung eine der wichtigsten Beweismöglichkeiten wegfällt, welche ganz besonders imstande wäre, Aufklärung über den Wert des CALMETTESchen Impfverfahrens zu geben. Denn die an den kleineren Laboratoriumstieren gemachten Beobachtungen, welche auf einen prophylaktischen Impfeffekt des BCG hinweisen, können a priori nur mit Einschränkung auf die Verhältnisse der Veterinär- und Humanmedizin übertragen werden; anders die bei den Impfversuchen an Rindern und Affen gewonnenen Erfahrungen, welche in erster Linie aufschlußreich sein könnten, da diese Tiere spontan an der Tuberkulose erkranken und da bei Ihnen die Infektionsmodi weitgehend denen des Menschen ähneln.

8. Ist das CALMETTESche Vaccin für den Menschen unschädlich? Befunde nach oraler Vaccination. Die Impfschädigungen in Lübeck? Befunde nach parenteraler Applikation des BCG.

Die Impfung mit dem BCG-Stamm wird nach den Vorschriften CALMETTES in der Weise vorgenommen, daß innerhalb der ersten 10 Tage nach der Geburt 3×1 cg in 24stündigem Intervall verabreicht werden. Da aber der Impfstoff auch gelegentlich subcutan einverleibt worden ist, werden wir das Pathogenitätsverhalten des BCG-Stammes am Menschen unter beiden Applikationsbedingungen zu untersuchen haben.

Pathogenitätsbefunde des BCG-Stammes bei oraler Applikation.

Nicht nur CALMETTE, sondern zahllose andere Autoren (DE ASSIS, VAN BENEDEN, VAN DER BERG, BARBEAU und MAYA, CANTAZUZÈNE, BLANC, CIUCA, FRANCKE und VITNER-ROSENTHAL, BERNARD, JAKHNIS, JITTA, KERESZTURI und PARK, ROUGEBIEF, TZEKHOVITZER, ZEYLAND und PIASECKA-ZEYLAND u. a.) geben an, daß die Vaccination per os gut vertragen wird und keine tuberkulöse Erkrankung bedingt.

Nur ganz vereinzelt ist über Störungen im Allgemeinbefinden und über Entstehung tuberkulöser Affektionen berichtet worden, die durch die Impfung bedingt sein sollen. Ob mit Recht, ist jedoch sehr die Frage, denn mit *Bestimmtheit* darf man eine tuberkulöse Erkrankung wohl erst dann auf die Vaccination zurückführen, wenn in den im Anschluß an die stomachale Impfung zur Ausbildung gekommenen tuberkulösen Veränderungen Bacillen mit den Eigenschaften des CALMETTESchen Stammes gefunden wurden, nicht aber, wenn man aus den Krankheitsprodukten tierpathogene Tuberkelbacillen zu isolieren vermochte; in letzterem Falle darf man in Anbetracht der Eventualität eines Rückschlages zur Ausgangsvirulenz nur von der *Möglichkeit* eines ätiologischen Zusammenhanges sprechen.

Die in der Literatur vorhandenen Berichte über Vorkommen von Schädigungen nach oraler Einverleibung des BCG sind spärlich und wie, die genauere Prüfung der Angaben erkennen läßt, kaum restlos überzeugend.

Nach TAILLENS und MAGNI sollen sich vaccinierte Säuglinge häufig schlechter entwickeln als ungeimpfte; ihre Aussage kann man aber mangels Wiedergabe genauerer Einzelheiten nicht verwerten.

TAILLENS erwähnt ferner, daß ein Säugling, der in tuberkulösem Milieu lebte, ein halbes Jahr nach der Impfung an einer Meningitis tuberculosa zugrunde ging. TAILLENS hält es für denkbar, daß der Tod durch die Impfung verursacht sei; doch liegt auch hier kein Beweis für einen Zusammenhang vor, da eine Identifizierung der Tuberkelbacillen nicht vorgenommen wurde.

CALMETTE selbst erörtert in einem Fall die Möglichkeit einer tuberkulösen Erkrankung durch den BCG-Stamm. Ein vaccinierter Säugling, welcher in nahezu tuberkulosefreiem Milieu aufwuchs, starb nach 4 Monaten an einer tuberkulösen Meningitis. Übertragungsversuche mit den im Liquor nachgewiesenen Tuberkelbacillen auf Meerschweinchen wurden nicht angestellt, so daß auch hier die Frage, ob der BCG die Meningitis verursacht hat, offen bleiben muß.

CHENARD und FERRIER geben folgenden Fall wieder. Ein Säugling, der mit BCG geimpft war, erkrankte nach 7 Monaten an einem Halsabsceß, in welchem sich säurefeste Stäbchen fanden; später trat eine Enteritis hinzu, die tödlich verlief. In dem Stuhl ließen sich gleichfalls säurefeste Stäbchen nachweisen, welche in dem Institut Pasteur in Paris als „paratuberkulöse“ Bacillen agnostiziert wurden. 4 Monate nach dem Tode trat bei der nichtgeimpften Schwester des Kindes in der Nähe des Warzenfortsatzes ein Absceß auf, der säurefeste Stäbchen enthielt. Die Verimpfung des Eiters auf 3 Meerschweinchen ging nicht an (genaue Beobachtungszeit der Tiere ist nicht angegeben).

LIGNÈRES, der über diesen Fall in der medizinischen Akademie in Paris am 24. 7. 28 berichtete, glaubt, daß die Impfung Erkrankung und Tod bedingt hat, und daß die Schwester von dem ersterkrankten Kind infiziert wurde. Unseres Erachtens wird ein definitives Urteil erst dann möglich sein, wenn der mit dem Eiter an den 3 Meerschweinchen angestellte Versuch zum Abschluß gebracht ist.

TIXIER und VIALA geben die Krankengeschichte eines durch Kaiserschnitt entbundenen und am 15. Tag nach der Geburt unter heftigen Darmerscheinungen gestorbenen Kindes wieder, welches von einer tuberkulösen Mutter stammte und nach CALMETTE geimpft war. Da bei 14 anderen unter gleichen Ernährungsbedingungen aufgezogenen, aber nicht geimpften Kindern keine Enteritiden zu verzeichnen waren und da ferner nach den Angaben der Autoren auch viele andere Geburtshelfer ähnliche Beobachtungen erhoben haben, die nur in Ermangelung sicherer Beweise nicht publiziert wurden, glauben TIXIER und VIALA einen Zusammenhang zwischen Impfung und der Komplikation annehmen zu dürfen.

Aber auch hier läßt sich nach unserer Meinung nicht mehr sagen, als daß die von TIXIER und VIALA geäußerte Vermutung zutreffen kann, daß aber der von ihnen gezogene Schluß nicht bindend ist und besonders dann nicht, wenn man die außerordentliche Singularität des Auftretens von Darmerscheinungen nach der Fütterung mit BCG berücksichtigt.

Ebenso kann folgender Fall, der Anlaß zum Gegenstand polemischer Auseinandersetzungen über die Pathogenität des BCG zwischen CALMETTE, KRAUS und ARISTIA gewesen ist, nicht als definitiv beweisend für die mögliche Schädlichkeit der oralen Impfung angesehen werden. Nach den Mitteilungen von KRAUS, ARISTIA, ORELLA und DEL RIO wurden bei einem in den ersten 8 Lebenstagen oral geimpften Kind, welches nach 18 Monaten ad exitum letalem kam und bei dem die Obduktion eine Lungentuberkulose aufdeckte, aus den tuberkulösen Veränderungen ein für Meerschweinchen und Kaninchen auch in Dosen unter 1 mg pathogener Tuberkelbacillenstamm gezüchtet, der andererseits bei Kälbern auch in der intravenös gegebenen Dosis von 50 mg keine Tuberkulose hervorzurufen vermochte; da also der Stamm weder die Attribute des humanen

noch die des bovinen Typus besaß und da ferner bei dem Kinde eine andere Infektionsmöglichkeit als die durch die Impfung gegebene nicht in Betracht kommen soll, so vertreten KRAUS und ARISTIA die Ansicht, daß es sich bei den betreffenden Tuberkelbacillen um einen virulent gewordenen BCG-Stamm handelt. In der Replik macht aber CALMETTE darauf aufmerksam, daß nach seinen Informationen die Pflegerin des Säuglings eine Lungen- und Nierentuberkulose hatte, ein Einwand, der nach unserem Erachten kaum durch den Hinweis von ARISTIA entkräftet wird, daß die Pflegerin nicht an einer *offenen* Tuberkulose litt. — Das zweite Argument von ARISTIA, nämlich, daß noch 3 andere mit BCG geimpfte Säuglinge tuberkulöse Lungenaffektionen zeigten, nicht aber Kinder, die von der Vaccination ausgenommen waren, kann angesichts der kleinen Zahl der vorgenommenen Impfungen und mangels detaillierterer Angaben ebenfalls nicht ohne weiteres als stichhaltig im Sinne einer Schädlichkeit des oral aufgenommenen BCG bezeichnet werden.

Die Impfschädigungen in Lübeck¹.

Die folgenden Angaben über die Unglücksfälle in Lübeck sowie über die zwecks Klärung der Impfkomplicationen angestellten Untersuchungen stützen sich auf 2 Berichte von L. LANGE² sowie auf eine eingehende Zusammenfassung von BRUNO LANGE³, ferner auf 2 Mitteilungen von KLOTZ⁴ und schließlich auf eine Erklärung des Reichsministerium des Innern vom 8. 7. 30⁵, welche auf Untersuchungsergebnissen von L. LANGE fußt.

Den Ausführungen der genannten Autoren und Behörde entnehmen wir, daß in Lübeck zwischen dem 10. Februar und dem 26. April 1930 252 Kinder bzw. Säuglinge der oralen Vaccination nach CALMETTE unterzogen wurden und daß innerhalb der Beobachtungszeit vom 17. April bis 18. Oktober 1930 von den Impfungen 67 Kinder gestorben und 108 erkrankt sind, bei denen sämtlich auf Grund der klinischen Nachforschungen und der Obduktionsbefunde als Ursache der Akzidentien eine Fütterungstuberkulose angenommen werden muß.

Die bisherigen Untersuchungen über die Ätiologie der Komplikationen haben, obgleich die Ermittlungen nicht als völlig abgeschlossen gelten, eine Reihe von Ergebnissen gezeitigt, welche eine — wenn auch mit gewisser Einschränkung einzuhaltende — Stellungnahme ermöglichen.

¹ Bald nach dem Bekanntwerden der Lübecker Komplikationen erschienen in der Tagespresse Mitteilungen über ähnliche Akzidentien in Ujpest bei Budapest, deren Zusammenhang mit einer vorangehenden BCG-Impfung jedoch nicht bewiesen ist. Ein kurzer Bericht des Budapester Korrespondenten der „Lancet“ (1930, S. 1313) sagt aus, daß von mehreren Hundert in tuberkulösem Milieu befindlichen Kindern, die nach CALMETTE vacciniert wurden, 5 bzw. 6 an manifester Tuberkulose gestorben sind und daß sich unter diesen Kindern eines befand, welches als einziges geimpft wurde von 6 älteren Geschwistern, die am Leben blieben; es sei aber hinzugefügt, daß auch dieser Fall in einer Familie vorgekommen ist, in der beide Eltern tuberkulös waren. — Der von PETROFF aus Grund dieser Darstellung der „Lancet“ gezogene Schluß, daß sich mit der für die Vaccination in Ujpest verwandten BCG-Kultur „etwas ereignet“ hat (Klin. Wschr. 1931, 247) ist jedenfalls abzulehnen, weil ungenügend fundiert.

² L. LANGE: Klin. Wschr. 1930, 1105; Z. Tbk. 57, 305 (1930).

³ BRUNO LANGE: Z. Tbk. 59, 1 (1930).

⁴ KLOTZ: Med. Welt 1930, 732 u. 914.

⁵ Dtsch. med. Wschr. 1930, 1625.

Zunächst weisen die epidemiologischen Daten darauf hin, daß *allein die Impfungen* die Akzidentien bedingt haben können und daß eine andere Ursache als die Vaccination nicht in Betracht kommt¹, da ein *plötzliches Auftreten* tuberkulöser Erkrankungen in dem beschriebenen Ausmaße bei Kleinkindern in der Zeit nach dem 17. April nur in Lübeck, und zwar einzig unter den Impfungen verzeichnet wurde.

Die weitere Frage nach der Ätiologie der Schädigungen lautet nun: waren in den verabreichten Impfstoffen pathogene Tuberkelbacillen vorhanden, sei es, daß a der von CALMETTE überlassene originäre Stamm eine Virulenz für Menschen besaß, oder daß b erst die Subkulturen krankmachende Eigenschaften zeigten oder c, waren die für die Herstellung der Vaccins verwandten Kulturen nicht pathogen? Es liegt auf der Hand, daß im Falle c ein Rückschlag des BCG in eine virulente Form *nach* der Aufnahme in den Organismus der Säuglinge stattgefunden haben muß, während bei dem Nachweis der Möglichkeiten a oder b nicht ohne weiteres entschieden werden kann, ob ein Rückschlag oder eine Verwechslung bzw. Verunreinigung der BCG-Kultur mit einem pathogenen Stamm vorgekommen ist.

Was die erste Eventualität anbetrifft, daß bereits der von CALMETTE überlassene Stamm pathogen war, so glauben wir diese *Annahme ablehnen* zu können, weil mit einer Parallelkultur des am 27. Juli nach Lübeck geschickten Stammes Nr. 734 in Frankreich 573 Kinder geimpft wurden, ohne daß nach CALMETTE bis zum 20. Mai irgendwelche Schädigungen festzustellen waren. Von dem Stamm 734 sind außerdem Kulturen nach Mexiko und nach Riga zu Prof. KIRCHENSTEIN gegangen, welcher mitteilt, daß er mit der ihm übersandten Originalkultur 4 Kinder und mit den Subkulturen eine Anzahl weiterer Säuglinge geimpft habe und in der Folge keinerlei Schädigungen registrieren konnte. Ob auch in Mexiko Impfungen mit der fraglichen Parallelkultur vorgenommen wurden, ist nicht bekannt geworden.

Die *Veränderung*, welche die originäre BCG-Kultur erfahren hat, kann also *nur in Lübeck* eingetreten sein, wo der Stamm nach seinem Eintreffen gegen Ende Juli 1929 bis zu seiner Verwendung als Vaccin in etwa 7maligen Überimpfungen fortgeführt sein dürfte, für welche allein feste Nährböden, und zwar in I. Linie das HOHNsche Substrat benutzt wurde. Mit Bestimmtheit kann ferner gesagt werden, daß sich der BCG-Stamm *nicht erst nach der Verabreichung* an die Säuglinge, sondern bereits während der Nährbodenpassagen verändert haben muß; diese Behauptung gründet sich auf die Mitteilungen von L. LANGE und B. LANGE, welche unabhängig voneinander bei der Untersuchung einer in Lübeck hergestellten fertigen Impfstoffaufschwemmung (L. LANGE) bzw. bei der Prüfung einer Kultur, die aus einem in Lübeck mit „BCG“ geimpften Meerschweinchen gewonnen war (B. LANGE), eine hohe Pathogenität für Meerschweinchen nachzuweisen vermochten.

¹ Die von KAPLAN geäußerte Vermutung, daß ein Teil der in Lübeck verstorbenen Kinder infolge einer interkurrenten Infektion mit humanen Tuberkelbacillen ad exitum kam, welche durch die Impfung mobilisiert wurden, glauben wir nicht zum Gegenstand genauerer Auseinandersetzungen machen zu müssen, da die Theorie in keiner Weise zu erklären vermag, warum nur in Lübeck die Vaccination eine Aktivierung von bereits in dem Organismus der Impflinge vorhandenen oder nachträglich aufgenommenen humanen Bacillen auszulösen vermochte (vgl. auch die Einwände FRIEDBERGERS gegen die Vorstellungen von KAPLAN).

Es kann demnach an der Tatsache, daß den Säuglingen virulente Tuberkelbacillen verabreicht wurden, kein Zweifel bestehen und es bleibt nun die wichtige Frage übrig, ob der nach Lübeck gesandte Stamm sich dort in eine virulente Modifikation zurückverwandelt hat oder ob er während der Nährbodenpassagen mit einem infektiöseren Stamm verwechselt bzw. verunreinigt wurde.

Die Möglichkeit einer Verwechslung kann in das Auge gefaßt werden, weil in dem bakteriologischen Laboratorium des Lübecker Allgemeinen Krankenhauses seit September 1929 ein virulenter humaner Stamm (Kiel) gehalten wurde, für dessen Überimpfungen freilich von dem Leiter des Laboratoriums, Prof. DEYCKE, bzw. von seiner vertretenden Krankenschwester nur flüssige, nicht aber feste Nährböden verwandt sein sollen. Als entscheidendes Argument, daß eine Verunreinigung stattgefunden, könnte nun der Umstand angeführt werden, daß aus den mit den Organstückchen der an Tuberkulose gestorbenen Säuglingen geimpften Meerschweinchen Tuberkelbacillen gewonnen wurden, welche laut Bericht des Reichsministerium des Innern vom 8. 7. 30 von eindeutiger Virulenz für Meerschweinchen, aber von geringer Pathogenität für Kaninchen waren, und demnach zum Typus humanus gehören würden.

BR. LANGE jedoch, der gleichfalls in der Lage war, aus den tuberkulösen Organen der in Lübeck verstorbenen Säuglingen Reinkulturen zu gewinnen, fand bei der Prüfung der Infektiosität der einzelnen Stämme im *Meerschweinchenversuch* ein *sehr wechselndes Verhalten*; ebenso fielen bei analogen Studien an *Kaninchen* die *Ergebnisse* recht *unregelmäßig* aus, indem sowohl eine ausgesprochen geringe Pathogenität, dann aber auch eine hohe Virulenz zutage trat. Angesichts dieser inkonstanten Resultate lehnt es BR. LANGE generell für alle der von ihm analysierten Stämme ab, eine bestimmte Typenzugehörigkeit als sicher anzunehmen; auch scheint es ihm zweifelhaft zu sein, ob überhaupt jemals eine exakte diagnostische Entscheidung bei den zu untersuchenden Kulturen möglich sein wird, da nach seinen Erfahrungen bei Stämmen von labiler Virulenz für Meerschweinchen das wichtigste Hilfsmittel für die Typenbestimmung, nämlich das Kaninchenexperiment, im Stiche läßt¹. Ein weiteres Hindernis in der Identifizierung der fraglichen Lübecker Stämme lag weiter darin, daß auch das *kulturelle Verhalten* kein *vollkommen eindeutiges* Resultat ergab.

Läßt sich nun auf Grund des vorliegenden Materials eine sichere Erklärung abgeben, ob es sich bei den an die Säuglinge verfütterten Vaccins um verunreinigte bzw. verwechselte Kulturen oder um zurückverwandelte BCG-Kulturen handelt? BR. LANGE glaubt dies tun zu können und vertritt die Meinung, daß in Lübeck eine Verwechslung des BCG mit einem pathogenen Stamm, und zwar mit dem Stamm „Kiel“ vorgekommen ist, eine Ansicht, in welcher LANGE auch durch den Umstand bestärkt wird, daß die in Lübeck vorhandene und gleichfalls von ihm geprüfte Kultur „Kiel“ ähnliche Virulenzschwankungen aufwies wie die aus den tuberkulösen Organen der Säuglinge gewonnene Kulturen. Im Gegensatz zu dieser Auffassung, die noch von einer ganzen Reihe von Autoren (NEUFELD, ASCOLI, CALMETTE u. a.) (vgl. auch den Bericht des Institut

¹ Fast zu den genau gleichen Schlüssen sind, wie uns während der Drucklegung der Arbeit bekannt wurde, UHLENHUTH und SEIFFERT gekommen. Auch sie ermittelten, daß sich *schwach virulente Tuberkelbacillen boviner Provenienz* mittels der üblichen Verfahren *nicht typisieren* lassen.

Pasteur) vertreten wird, *halten wir es* in Anbetracht der Unvollkommenheit unserer Kenntnisse über Änderungen der Eigenschaften von Tuberkelbacillen im allgemeinen und des BCG im speziellen *nicht für möglich*, die zur Diskussion stehende *Frage einwandfrei zu entscheiden* und im besonderen einen Rückschlag des BCG für ausgeschlossen zu betrachten. Man muß sich unseres Erachtens bei der Untersuchung des vorliegenden Problemes vergegenwärtigen, daß unser Wissen über das Auftreten von Varietäten bei den Tuberkelbacillen gering ist und daß man überhaupt erst in den letzten Jahren begonnen hat, systematische Studien über Variabilitätserscheinungen bei den Tuberkelbacillen anzustellen. Das einzige, woran bereits heute kein Zweifel besteht, ist, daß Modifikationen bei diesen Erregern auftreten, wofür ja die Entstehungsgeschichte des BCG ein Beispiel ist. Wenn nun auch die bisher von allen Autoren *anerkannten Zustandsänderungen* stets in der *Richtung Virulenz → Avirulenz* verlaufen sind, so darf man doch auf Grund der bei anderen pathogenen Mikroorganismen erhobenen Befunde über die Wiedererlangung ursprünglich vorhandener Eigenschaften auch bei Tuberkelbacillen den *Rückschlag* in die virulente Form *nicht strikt als ausgeschlossen* bezeichnen, eine Auffassung, die in ähnlicher Form insbesondere von H. POLL, ferner von FRIEDBERGER, GREIL und KAPLAN sowie von UHLENHUTH und SEIFFERT vertreten wird. *Die Eventualität einer „Rückmodifikation“* (POLL) des BCG darf *um so weniger mit Entschiedenheit in Abrede gestellt werden*, als nach den noch freilich unbestätigten Ergebnissen von PETROFF und Mitarbeiter sowie von DREYER und VOLLUM eine Abspaltung virulenter Varianten denkbar ist und zwar teilweise — wie FRIEDBERGER aufmerksam macht — unter Kultivierungsbedingungen, welche sich denen in Lübeck innegehaltenen sehr nähern, nämlich bei der Fortzüchtung des BCG auf Eiernährböden.

SAENZ hat nun zwar neuerdings den CALMETTESchen Stamm in 4 Passagen auf Eiernährböden nach HOHN fortgeführt und anschließend das Pathogenitätsverhalten der Kultur bei Meerschweinchen geprüft, ohne eine Erhöhung der Infektiosität feststellen zu können; er folgert daher, daß die Hypothese über das Wiedergewinnen einer stärkeren Virulenz des BCG nicht zutreffen kann, welcher Schluß jedoch nach unserem Erachten schon in Anbetracht der geringen Zahl der von SAENZ angelegten Nährbodenpassagen und ausgeführten Experimente nicht zwingend ist. Wissen wir doch, daß gerade bei Variabilitätsstudien an Mikroorganismen häufig nur ausgedehnte Versuchsserien Aufschluß und vor allem Klarheit über die Eventualität der Ausbildung von Modifikationen bzw. von Rückschlägen bringen können; außerdem entscheidet bei Untersuchungen über das Vorkommen von Varianten und Rückmodifikationen grundsätzlich mehr das positive als das negative Resultat.

Schließlich muß man auch bei der vorliegenden Diskussion über die Möglichkeit einer Rückwandlung des BCG in die Ausgangspathogenität in Betracht ziehen, daß es Autoren gibt, die nach Tierpassagen eine Pathogenitätssteigerung des BCG beobachtet haben wollen; und wenn es auch nur vereinzelte Experimentatoren sind, die eine Virulenzhöhung angesichts eigener Versuche für möglich halten, so geht es doch nicht an, sich über deren Ergebnisse mit dem Hinweis hinwegzusetzen, daß mehrere hunderttausend Kinder ohne Schädigung geimpft wurden und daß die überwiegende Mehrheit der Forscher keine erhebliche Pathogenität in Studien an Tieren nachweisen konnten. Bei dieser Sachlage scheint uns heute nur der Schluß gerechtfertigt, daß *keineswegs mit absoluter Bestimmtheit* der CALMETTESche Impfstoff als direkte Ursache für die Lübecker Tuberkulosefälle ausgeschlossen werden darf.

Zur Pathogenitätsfrage des BCG-Stammes bei intramuskulärer, subcutaner und intracutaner Applikation.

Intramuskuläre Injektionen sind vereinzelt von CHAUSSINAND ausgeführt worden, der angibt, daß bei 7 von 8 Kindern, nach der Einspritzung von 9,02—0,1 mg BCG kalte Abscesse bzw. Infiltrate entstehen. Derselbe Autor hat es zusammen mit TEMPÉ unternommen, einem 7 Monate alten Kind mit einem Hydrocephalus 2 mg BCG in die Bauchhöhle (!) zu injizieren; *dieser Eingriff* führte, wie die Sektion des an Hydrocephalus bzw. an einer Vigantol-intoxikation gestorbenen Impflings ergab, zur Entstehung *kleiner tuberkulöser Herde* in der *Leber, Milz* und in den *Nieren* (vgl. die Arbeit von CHAUSSINAND und TEMPÉ: Beitrag zur Unschädlichkeit des BCG bei Säuglingen).

Nach der *subcutanen* Injektion von 1—2 mg entsteht bei Säuglingen, wie WEILL-HALLÉE angibt, ein tuberkulöser Knoten im Unterhautzellgewebe, der in einen Absceß übergeht; später kommt es zur Bildung einer Fistel, welche mehrere Wochen nachweisbar bleiben kann. Diese Veränderungen bilden sich mitunter auch nach der Einverleibung von etwa $\frac{1}{20}$ mg BCG aus und erst von $\frac{1}{50}$ — $\frac{1}{100}$ mg ab entwickelt sich ein Infiltrat ohne Absceß.

HEIMBECK und SCHEEL stellten in ihren ersten Untersuchungen fest, daß $\frac{1}{5}$ mg BCG subcutan injiziert einen Absceß verursacht, während nach der Einspritzung von $\frac{1}{20}$ mg höchstens ein Infiltrat zur Entwicklung kommt. Spätere Erfahrungen lehrten aber HEIMBECK, daß die Reaktionen auf die subcutane Einverleibung des BCG hin bei den einzelnen Individuen sehr verschieden stark ausfallen können, da gelegentlich auch die Injektion von 0,02 mg Anlaß zur Entstehung lokaler Abscesse wurde (vgl. auch die analog ausgefallenen Untersuchungen von SCHEEL, SCHULTZ-HAUDT und SKAAR).

Ebenso teilen PARISOT, FERNIER und SALEUR, ferner CHAUSSINAND mit, daß in vereinzelt Fällen auch die geringere Dosis von $\frac{1}{100}$ mg bzw. 0,0125 mg BCG bei *subcutaner* Einverleibung Abscesse zu erzeugen vermag, welche jedoch bei den Kindern eine Tendenz zum Fortschreiten vermissen lassen.

WALLGREEN fand bei Säuglingen, daß sich nach einmaliger *intracutaner* Injektion von 0,1—0,05 mg BCG Infiltrate mit anschließender Eiterung entwickeln, daß aber die Geschwüre stets spontan perforieren, um nach 2 Monaten vollkommen abgeheilt zu sein. Die regionären Lymphdrüsen wurden gelegentlich ergriffen und vereiterten teilweise, doch bildeten sich die Lymphdrüsenprozesse immer innerhalb von 2 Monaten zurück.

Störungen im *Allgemeinbefinden* nach der Cutaninjektion wurden von den genannten Autoren nicht beschrieben.

In der Literatur ist nur ein Fall von LIGNIÈRES bekannt gegeben worden, in welchem es zu einer Schädigung nach der Injektion mit tödlich verlaufendem Ausgang kam. Es handelt sich um einen leprakranken Arzt, bei welchem nach subcutaner Einspritzung von 2×10 und 2×5 mg BCG eine Absceßbildung mit starker Allgemeinreaktion auftrat (Fieber bis 39° C), und der unter schweren Verfallserscheinungen innerhalb von einigen Monaten zugrunde ging. In den Abscessen fanden sich reichlich säurefeste Stäbchen. Für LIGNIÈRES ist dieser Todesfall ein Beleg dafür, daß der Impfstoff für den Menschen hochpathogen sein kann.

Aus diesem Beispiel kann man jedoch für die Praxis der Schutzimpfung, die nach CALMETTE möglichst bei gesunden Neugeborenen vorgenommen werden soll, nichts entnehmen; der Fall von LIGNIÈRES nimmt eine Sonderstellung ein und sagt für die zur Diskussion stehende Frage über die Pathogenität des BCG-Stammes im Schutzimpfungsversuch nichts aus.

Immerhin zeigen die Versuche von WEILL-HALLÉE, WALLGREEN, HEIMBECK und SCHEEL, PARISOT, FERNIER und SALEUR sowie CHAUSSINAND, daß der BCG-Stamm unter den geprüften Bedingungen der parenteralen Applikation pathologische Veränderungen hervorruft. Bei diesen Einverleibungsmodis ist

daher auch die Impfung a priori als weniger ungefährlich anzusehen, obgleich bisher keine weiteren Schädigungen beschrieben worden sind.

9. Das Verhalten der Tuberkulinreaktion bei den mit BCG geimpften Menschen.

a) Nach stomachaler Vaccination.

Die orale Einführung des BCG löst bei den einer tuberkulösen Ansteckung nicht Exponierten nach CALMETTE und zahlreichen anderen Autoren (AVIRAGNET, NOBÉCOURT, DEBRÉ u. a.)¹ in 6% und bei den im tuberkulösen Milieu lebenden Neugeborenen in 10—11% eine mittels der Pirquetreaktion nachweisbare Tuberkulinempfindlichkeit aus, die im 3. Monat auftritt, meistens aber nur einige Wochen bestehen bleibt. Führt man aber die Tuberkulinprobe nach dem Vorgang von MANTOUX durch intradermale Einverleibung von $\frac{1}{10}$ mg Alttuberkulin aus, so erhält man nach den Mitteilungen von UBICO, DEBRÉ und COFINO wesentlich häufiger positive Resultate, indem nunmehr von 100 Impfungen 88,6 reagieren (DEBRÉ und COFINO). Aber auch diese durch Verfeinerung der Methodik aufgedeckte Tuberkulinempfindlichkeit, welche sich nach der Impfung schnell entwickelt, läßt an Intensität sehr bald nach; so muß man nach 15 Monaten bereits zehnmal größere Tuberkulindosen zur Erzielung einer positiven Reaktion anwenden, und nach ungefähr 2 Jahren ist auch bei den meisten Vaccinierten die Tuberkulinempfindlichkeit völlig verschwunden².

b) Nach subcutaner und intracutaner Vaccination.

Diese Einverleibungsmodi bewirken nahezu konstant die Ausbildung einer auch mittels des Pirquettestes nachweisbaren Allergie gegen Tuberkulin.

HEIMBECK und SCHEEL impften 136 erwachsene Menschen subcutan mit $\frac{1}{20}$ mg BCG und fanden bei allen bis auf 3 nach etwa 3 Wochen einen positiven „Pirquet“.

TROISIER, DEVELAY und WEISS-ROUDINESCO, welche ihre Untersuchungen an nicht auf Tuberkulin reagierenden Greisen ausführten, konnten durch die subcutane Einverleibung von $\frac{1}{50}$ mg BCG fast stets eine Tuberkulinempfindlichkeit erzeugen.

WALLGREEN injizierte Säuglingen intracutan BCG-Mengen von 0,1—0,05 mg und stellte die Reaktionen mittels intradermaler Einspritzung von 0,1—0,3 mg Alttuberkulin an; der Effekt der Vorbehandlung war, daß die Kinder allergisch wurden, und zwar nach einem Intervall, welches bei den einzelnen Individuen ohne nachweisbare Ursache stark variierte und zwischen 4 und 21 Wochen schwankte.

Bei der subcutanen Einverleibung des BCG genügen anscheinend geringere Dosen zur Erzeugung der Tuberkulinempfindlichkeit; so war z. B. CHAUSSINAND

¹ Wenn sich bei den einzelnen Autoren Unterschiede in der Häufigkeit des Auftretens der Tuberkulinreaktion ergaben, so soll für die Differenzen nicht die Vaccination, sondern wie WEILL-HALLÉE meint, die trotz der Impfung auf exogenem Wege entstandene tuberkulöse Erkrankung die Ursache sein.

² Ob übrigens der Mantouxtest dem „Pirquet“ überlegen ist, scheint nach den Einwänden von TAILLENS zweifelhaft zu sein, da nach TAILLENS der „Mantoux“ häufig unspezifische Reaktionen gibt.

auch die Injektion von 0,02 mg BCG imstande, Neugeborene allergisch zu machen und die eingetretene Sensibilisierung mittels des Pirquet- und Mantouxtestes nachzuweisen.

Über die Dauer der nach der subcutanen bzw. intradermalen Einspritzung des BCG zur Entwicklung gekommenen Tuberkulinempfindlichkeit liegen Untersuchungen von SCHEEL, SCHULTZ-HAUDT und SKAAR vor, nach deren Ermittlungen an Erwachsenen das in die scarifizierte Haut applizierte Tuberkulin bei den meisten Impfungen 1—2 Jahr nach der Impfung Reaktionen auszulösen vermag.

Zusammenfassend läßt sich also sagen, daß der menschliche Organismus sowohl nach oraler wie nach parenteraler Einführung des BCG allergisch wird, daß aber die Tuberkulinempfindlichkeit, welche nach der stomachalen Vaccination entsteht, eine wesentlich schwächere ist, da die Auslösung der Reaktion nicht mit der Technik nach PIRQUET, sondern im allgemeinen erst unter Zuhilfenahme des Verfahrens nach MANTOUX gelingt; aber auch unter letzteren Versuchsbedingungen läßt die Empfindlichkeit gegen Tuberkulin im Laufe von Monaten nach, um in der Mehrzahl der Fälle nach etwa 2 Jahren nicht mehr nachweisbar zu sein. Das unterschiedliche Verhalten der Tuberkulinreaktion nach der Verfütterung und parenteralen Injektion des BCG macht — worauf schon jetzt hingewiesen sei — die Annahme wahrscheinlich, daß die Resorption des BCG in wirksamer Form vom Darmkanal aus eine geringe ist und daß ferner die aufgenommenen Bacillen des Impfstoffes in relativ kurzer Zeit absterben bzw. unwirksam werden.

10. Schützt der BCG-Stamm Menschen gegen Tuberkulose?

Bei den meisten Säuglingen wurde die Impfung oral vorgenommen, nur bei verhältnismäßig wenigen subcutan. Wir haben aber in den vorhergehenden Abschnitten gezeigt, daß die Impfung mit dem BCG-Stamm je nach der Applikation, was pathologische Veränderungen und Tuberkulinreaktion angeht, verschiedene Wirkungen ausübt. Es wird daher zweckmäßig sein, auch bei der Untersuchung auf die immunisierenden Fähigkeiten des BCG-Stammes getrennt die Verhältnisse bei oraler und subcutaner Applikation zu studieren.

Schutzwirkung bei oraler Vaccination. Die Statistik CALMETTES.

Zu den wichtigsten Beweismitteln, auf die sich CALMETTE in der Argumentation der Wirksamkeit des BCG immer wieder beruft, gehören in erster Linie seine Angaben über die Abnahme der allgemeinen und der Tuberkulosemortalität bei den mit seinem Impfstoff vaccinierten Kindern. In den zahlreichen diesbezüglichen Publikationen führt er neben kleineren Statistiken, die in verschiedenen nichtfranzösischen oder nicht zum französischen Mutterland gehörenden Ländern von einer Reihe von Autoren (Deutschland: PRAUSNITZ, ZADEK, BUSCHMANN; Belgien: MALVOZ et VAN BENEDEN, HERMAN und PERKOWSKY; Bulgarien: PETROFF; Dänemark: GRAMMELTOFT; Spanien: SAYÉ und MIRABELL, ARIZA; Finnland: STRENG, RUTI und JOKELA; Griechenland: BLANC; Holland: VAN DEN BERG, GORTER; Ungarn: FERENC (Ujpest); Italien: ASCOLI, ISRAELI; Lettland: KIRCHENSTEIN; Polen: MICHALOWICS und PROKOPOWICZ-WIERBOWSKA, PADLEWSKI, ZEYLAND und PIASECKA-ZEYLAND, JONSCHER; Rumänien: CANTACUZÈNE, LAUGIER; Rußland: TZEKHOVITZER, IAKHNIS, ELBERT und GELBERG; Schweden: NAESLUND; Schweiz: SILBERSCHMIDT; Tschechoslowakei: VACEK;

Jugoslawien: RANKOVITSCH, RADOSSVLIEVITCH; Argentinien: ARENA, RAIMONDI, CARRENO und ARENA; Brasilien: FONTÈS, VITAL-BRAZIL, FILHO; Canada: BAUDOUIN; Chile: MONCKEBERG; Belgisch Kongo: WALRAVANS; Cuba: SANCHEZ DE FUENTES; Vereinigte Staaten von Nordamerika (New York): PARK, KERESZTURI und SCHICK; Japan: WATANABE, HIGASHIDA, NAKAMURA und AZAI, IMAMURA, ITO, FUJOKA, TAKAHASHI, SATAKÉ; Insel Mauritius: MAYA; Uruguay: BAUZA und MOREAU, BRIGNOLLE, VALINO y SUEIRO; sämtlich zitiert nach CALMETTE¹, außerdem MARTIRENE, GIRARD, KRIKOOK usw.) gewonnen wurden², eine größere Zusammenstellung der in Frankreich mit dem BCG erzielten Impferfolge an, die nach seinen Angaben in besonderem Maße dazu berufen sein soll, den hohen prophylaktischen Wert des Verfahrens zu dokumentieren, und welche uns daher bei der anschließenden Besprechung der statistischen Ergebnisse vor allem zu beschäftigen haben wird.

CALMETTE sucht den Beweis für die Wirksamkeit des BCG-Stammes vor allem durch Angaben über die Abnahme der *Mortalität* an Tuberkulose bei den Geimpften zu erbringen. Diese Art der Argumentation kann, wie vorweggenommen sei, nicht restlos anerkannt werden, da aus ihr nicht sicher zu entnehmen ist, inwieweit die Vaccination auch einen Einfluß auf die *Morbidität* gehabt hat. Daß die Impfung nicht immer die tuberkulöse Erkrankung verhütet, geht bereits aus den Mitteilungen von ROHMER und NOBÉCOURT hervor. ROHMER berichtet, daß von 50 geimpften Kindern 2 schwer tuberkulös wurden, und NOBÉCOURT sah bei 5 von 11 vaccinierten Neugeborenen das Auftreten von Drüsen- bzw. Haut- oder Knochentuberkulose. Gleichwohl könnte man aus einer Abnahme der Mortalitätsziffer auf eine Wirkung schließen; man würde dann eben annehmen, daß die Vaccination nicht zur Verhinderung der Krankheit genügt, wohl aber in den meisten Fällen einen milderen Verlauf bedingt habe.

Nach CALMETTE sind in der Zeit vom 1. Juli 1924 bis 1. Dezember 1927 52 772 Kinder geimpft worden. Es liegen aber nur Mitteilungen vor über die im tuberkulösen Milieu befindlichen Kinder = 5749 Impflinge. Die 5749 Vaccinierten teilt CALMETTE in Gruppen ein, welche 1. 0—1 Jahr und 2. 1—3½ Jahr beobachtet wurden. Da die Schutzimpfung erst in letzter Zeit in ausgedehntem Maße zur Durchführung kam, also mehr Impflinge von der ersten Gruppe vorhanden sind, soll nur diese besprochen werden.

Die Gesamtmortalität von 3808 Vaccinierten im Alter von 0—1 Jahr beträgt nach CALMETTE 3,1%, die Gesamtmortalität ungeimpfter, ein volles Jahr beobachteter, auch aus nicht tuberkulösem Milieu stammender Neugeborener 8,5%. An Tuberkulose sollen von den Geimpften, die in tuberkulösem Milieu gelebt haben, 0,9%, von den nicht vaccinierten Kindern tuberkulöser Mütter 24%, nach einer späteren korrigierenden Mitteilung CALMETTES 15,9% gestorben sein.

¹ CALMETTE: Vaccination préventive de la tuberculose ou prémunition par le BCG. Revue de la Tbc. 11, 985 (1930).

² Der Vollständigkeit halber seien noch die während der Drucklegung dieser Arbeit bekannt gewordenen Namen der Autoren wiedergegeben, welche Kinder mit BCG oval geimpft haben; etwaige Schlüsse über einen Schutzeffekt der Vaccination lassen sich aber aus den betreffenden Angaben angesichts der Kleinheit des jeweiligen Materiales nicht ziehen: BONACORSI, BOTTIGLIEN, GARDI, GERGELY und LAJOS, DVORSCHAK, KULCSÁR und SCHLÄCHTER, LAMPADARIOS, NECHTADIMENKO, ODRINA, SYSSAK und ANGUENITSKI, QUÉRANGAL DES ESSARTS und DE CARBONNIÈRES, SCARCELLA, STERZI.

Gegen diese Statistik sind schwere Bedenken vorgebracht worden. Zunächst kann man, wie GREENWOOD, ROSENFELD und WOLFF zeigen, nicht die Zahlen 3,1% und 8,5% miteinander vergleichen, da sie ganz verschiedene Werte repräsentieren. Die Gesamtmortalität von 8,5% bezieht sich auf Neugeborene, die vom Tage der Geburt *bis Ende* des 1. Lebensjahres beobachtet wurden. Die Sterblichkeitsziffer 3,1% enthält die Geimpften von 0 *bis* 1 Jahr, also auch die, welche *noch nicht* ein Jahr alt sind. Die Mortalitätsberechnung der 0 *bis* 1jährigen ist am 1. 12. 27 abgeschlossen worden und umfaßt alle 3808 Neugeborenen, deren Geburt auf einen Tag vor dem 1. 12. 27 fiel; darunter können sich z. B. solche befinden, die im November 1927 geboren wurden. Demnach haben nicht sämtliche 3808 Neugeborene ein volles Jahr unter Beobachtung gestanden. Die Zahl der Geimpften, die weniger als 12 Monate kontrolliert wurden, also auch noch nach dem 1. 12. 27 hätten sterben können, ist sicherlich nicht unbedeutend; die Zahl der Impfungen betrug nämlich, wie man leicht aus den zu verschiedenen Zeiten erfolgten Publikationen feststellen kann, in der Zeit vom 1. Juli 1924 bis 1. Januar 1927 21 200. Am 1. Dezember 1927 waren aber bereits 52 772 Neugeborene vacciniert. Es sind also $52\,772 - 21\,200 = 31\,572$ vorhanden, d. h. mehr als die Hälfte, die noch nicht ein Jahr alt sind. Nun kann man zwar nicht mit Bestimmtheit sagen, ob auch bei den 3808 Vaccinierten aus tuberkulösem Milieu mehr als die Hälfte weniger als 1 Jahr beobachtet wurden. Sicher ist aber, daß die Zahl 3,1% eine Erhöhung erfahren würde, wenn die Beobachtungszeit nicht 0 *bis* 1 Jahr, sondern tatsächlich ein volles Jahr gedauert hätte, unter welchen Bedingungen die Sterblichkeitsziffer der geimpften Säuglinge nach der von ROSENFELD und neuerdings von WOLFF geäußerten Ansicht sich schätzungsweise verdoppelt hätte und auf etwa 6,2% gestiegen wäre.

In einem Vortrag vor dem Schweizerischen Klinikerverband in Basel am 23. Juni 1928 über die CALMETTESche Tuberkuloseschutzimpfung hat DOERR auf einen merkwürdigen Befund in den Zahlenangaben aufmerksam gemacht, der auch GREENWOOD, ROSENFELD und BARON Anlaß zur Diskussion gab. Die allgemeine Mortalität aller französischen Säuglinge beträgt 8,5%, die nur an Tuberkulose 0,16%. In dieser Gruppe sterben also 8,34% nicht an Tuberkulose. Bei den Geimpften aus tuberkulösem Milieu sterben 3,1% total, an Tuberkulose 0,9%, d. h. an nicht tuberkulösen Krankheiten 2,2%. Es gehen also ohne Impfung von 100 Säuglingen 8,3 an anderen als tuberkulösen Krankheiten zugrunde, von 100 vaccinierten aber nur 2,2; demnach hätte die Impfung nicht nur gegen die Tuberkulose, sondern auch gegen andere Krankheiten immunisiert. Nun ist es ja möglich, daß durch eine bestehende Tuberkulose eine zweite Erkrankung eine Verschlimmerung erfahren und auf diese Weise letal verlaufen kann; es könnte also auch durch Ausbleiben der tuberkulösen Infektion eine Abnahme der Mortalität an nicht tuberkulösen Krankheiten erfolgen, wie es ASCOLI glaubt. Die nicht durch Tuberkulose bedingten Todesfälle sind aber um das etwa $3\frac{1}{2}$ fache zurückgegangen, und diese Zahl ist zu groß, als daß sie durch die obige Annahme erklärt werden kann.

Der 4. Einwand, der gegen die von CALMETTE angetretene statistische Beweisführung erhoben werden muß, betrifft die durch den Vergleich der Tuberkulosesterblichkeit geimpfter und ungeimpfter Säuglinge aus tuberkulösem Milieu gewonnenen Zahlenwerte, welche mit 0,9% : 24% bzw. 15,9% angegeben

werden; diese Relation ist aber eine derart günstige, daß sie (auch in Anbetracht des im Tierversuch zutage getretenen unsicheren immunisierenden Effektes des CALMETTESchen Vaccins) von vornherein stützig machen muß.

Analysiert man nun die betreffenden Zahlenbefunde, so findet man, daß von 4854 ungeimpften Kindern aus tuberkulösem Milieu 752 = 15,9% gestorben sind, von welchen jedoch nach den eigenen Erhebungen CALMETTES 252 im Alter von 1—4 Jahren, also *nach Überschreiten des Säuglingsalters* zugrunde gingen, woraus sich aber eine Sterblichkeitsziffer von nur 10,2% ergibt (vgl. auch die ausführliche Nachprüfung der CALMETTESchen Zahlen durch WOLFF und FREUDENBERG). Aber auch diese Ziffer wird von Medizinalstatistikern (WOLFF, BERGHAUS) nicht anerkannt, da sie in Widerspruch mit den in anderen Ländern errechneten Sterblichkeitszahlen steht; so betragen die höchsten Werte, welche PARK, KERESZTURI und SCHICK seit 1926 in New York bei Neugeborenen ermittelt haben, die mit offentuberkulösen Müttern zusammenlebten, 8%, während in Deutschland und in Österreich nach den Unterlagen von WOLFF die Sterblichkeitsziffer an Tuberkulose von Kindern in tuberkulösem Milieu, worunter die Umgebung mit offen und geschlossen Tuberkulösen verstanden werden muß, zwischen 3 und maximal 7% schwankt und sich nach BRAEUNING auf 6,1—7,6%, nach PEISER auf 5,1%, nach DEUTSCH-LEDERER auf 6,6% und nach BLÜMEL auf 4,5% beläuft (Literatur s. bei BERGHAUS, WOLFF und FREUDENBERG). Auf der anderen Seite muß wiederum die von CALMETTE ermittelte Säuglingssterblichkeit der *vaccinierten* Säuglinge mit 0,9% als zu gering bezeichnet werden, da CALMETTE, wie oben schon auseinandergesetzt, die Impflinge ja nicht ein volles Jahr beobachtet hat; die ermittelte gewaltige Differenz der Sterblichkeitsziffer geimpfter und ungeimpfter Neugeborenen schrumpft also bei genauerem Hinsehen beträchtlich zusammen, und weitere Studien werden zeigen, ob überhaupt ein Unterschied vorhanden und wie groß dieser ist. Heute kann man nur sagen, daß die große CALMETTESche *Statistik nicht von dem Wert der oralen Vaccination mit dem BCG überzeugen kann*, da sie mit zuviel Mängeln behaftet ist, wie nunmehr auch CALMETTE selber in einer seiner letzten Mitteilungen¹ anerkannt wird.

Er hat daher neues Material zusammengestellt, in welchem einmal jüngere in Frankreich mit dem BCG gemachte Beobachtungen, dann aber die in anderen Ländern von verschiedenen Autoren gesammelten Erfahrungen enthalten sind, ein Material, welches zwar weniger an Umfang beträgt, aber frei von statistischen Fehlern sein und den Wert der Schutzimpfung definitiv dokumentieren soll. Ob letzteres tatsächlich zutrifft, muß aber nach den bisherigen Erfahrungen mit den Erfolgsstatistiken über die CALMETTESche Impfung so lange dahingestellt sein, bis eine Nachprüfung der Zahlen von statistischer Seite erfolgt ist. Dies ist bisher nur von BERGHAUS unternommen worden, dessen Analyse sich vor allem auf die von CALMETTE in Frankreich angestellten Erhebungen bezieht, und welcher zu dem Resultat kommt, daß auch den neuen Angaben CALMETTES jede Beweiskraft für die schützende Wirkung des BCG abgeht.

Was nun die in anderen Ländern mit den BCG gemachten Erfahrungen anbetrifft, so zeigt eine Durchsicht der von CALMETTE zitierten Mitteilungen, daß zu mindesten ein Teil der neuen Ergebnisse nicht von dem schützenden Effekt der Vaccination überzeugen kann, wie folgende 2 Beispiele lehren.

¹ Dtsch. med. Wschr. 1931, 93.

In der schwedischen Provinz Nordbotten wurden nach NAESLUND seit September 1927 bis 1. Mai 1930 4009 Kinder mit BCG geimpft, von denen nur 1 Kind an Tuberkulose gestorben ist; die Zahl der Todesfälle an Tuberkulose betrug bei 8342 nicht geimpften Kindern 17; der von CALMETTE gezogene Schluß, daß die Impfung gegen die Tuberkulose geschützt hat, ist jedoch nicht statthaft, da die Sterblichkeitsziffer an Tuberkulose auch bei den nicht geimpften Individuen eine zu geringe ist, als daß ohne sicheren Ausschluß von Irrtümern ein Vergleich angestellt werden darf. Auch die von KERESZTURI und PARK aufgestellte Statistik, in welcher die in New-York mit dem BCG erhaltenen Impfergebnisse niedergelegt sind, kann unseres Erachtens nicht als stichhaltig angesehen werden, obwohl sich die Autoren offensichtlich um die Vermeidung jeglichen statistischen Fehlers bemüht haben. Die folgende der Originalarbeit entnommene Tabelle zeigt aber, daß eine Verwertbarkeit der Zahlenbefunde nur in begrenztem Maße erlaubt ist, da die Vergleichsziffer der geimpften Säuglinge bei weitem nicht die der ungeimpften Kinder erreicht und somit der Einwand geltend gemacht werden kann, daß bei einer größeren Zahl geimpfter Säuglinge, besonders solcher aus tuberkulösem Milieu, auch die Sterblichkeitsziffer an Tuberkulose eine prozentuale Erhöhung hätte erfahren können. KERESZTURI und PARK lehnen es übrigens für sich aus ab, weitgehendere Schlüsse hinsichtlich der Schutzwirkung des oral einverleibten BCG aus ihren Ergebnissen zu ziehen und sprechen nur von einem „gewissen Grad der Immunität“ (certain degré d'immunité), den sie bei den geimpften Kindern festgestellt haben wollen.

Tabelle 5. Tuberkulosemortalität der Kinder, die das erste Lebensjahr überschritten haben, angeordnet in Gruppen entsprechend den Kontaktverhältnissen.

	Kontakt mit Bacillenhustern			Kontakt mit geschlossenen Tuberkulosefällen			Ohne Kontakt		
	Zahl	Todesfälle	%	Zahl	Todesfälle	%	Zahl	Todesfälle	%
224 Kontrollen.	114	23	20,1	76	2	8,6	34	0	0
79 Geimpfte	16	2	12,0	37	0	0	26	0	0

Schutzwirkung bei subcutaner bzw. intracutaner Vaccination.

Diese Applikationsmodi des BCG-Stammes wurden von WEILL-HALLÉE, PARISOT und SALEUR, HEIMBECK und SCHEEL, SCHEEL, SCHULZ-HAUDT und SKAR sowie von WALLGREEN versucht, welche sämtlich über günstige Erfolge berichten.

HEIMBECK und SCHEEL gewannen ihre Resultate in dem Osloer Stadtkrankenhaus, in welches jedes Jahr eine Reihe von Schülerinnen zur Ausbildung als Krankenschwester eintreten. Von 457 Lehrschwestern, die seit 1924—1927 beim Eintritt mit Tuberkulin geprüft wurden, zeigten 216 = 47% eine positive und 241 = 53% eine negative Pirquetreaktion. An Tuberkulose erkrankten 57 Schülerinnen, und zwar von den negativ Reagierenden 55 = 23%, hingegen von den Pirquetpositiven nur 2 = 0,9%. Die tuberkulinempfindlichen Schwestern stellen also das Hauptkontingent der Erkrankungen dar.

Aus der folgenden Übersicht geht hervor, wieviel Tuberkulosefälle in den einzelnen Jahren unter den Pirquet negativ reagierenden Schülerinnen registriert wurden.

1924	erkrankten	von	51	Schülerinnen	an	Tuberkulose	. .	5
1925	„	„	72	„	„	„	. .	8
1926	„	„	62	„	„	„	. .	11

HEIMBECK und SCHEEL impften nun im Jahre 1927 44 der neueingetretenen, nicht auf Tuberkulin reagierenden Schwestern, sofort mit 2 subcutanen Injektionen von 0,05 mg BCG in einwöchentlichem Abstand und 7 Schwestern erst 2—4 Monate nach dem Dienstantritt, woraufhin alle Vaccinierten allergisch wurden. 13 Schülerinnen verweigerten die Impfung. Am Ende des Jahres 27 waren von den 13 nicht Geimpften 2 an Lungentuberkulose und 2 an Erythema nodosum erkrankt. Die 44 sofort beim Dienstantritt Vaccinierten blieben bis auf eine frei von tuberkulöser Erkrankung; von den 7 in späterer Zeit Geimpften zog sich eine Schwester eine tuberkulöse Pleuritis zu; da aber bei der Betreffenden die Affektion schon in den ersten Wochen nach der Impfung festgestellt wurde, ist anzunehmen, daß die Infektion bereits vor der Impfung erfolgt ist.

Die Fortsetzung der Versuche in den Jahren 1928 und 1929 hat ähnliche Resultate ergeben; so erkrankten 1928 von 40 mit 0,05—0,02 mg BCG subcutan geimpften Schwestern 2 an einer Tuberkulose, hingegen von 18 Nichtgeimpften 9; im Jahre 1929 trat sogar unter 56 Vaccinierten nicht ein Fall von Tuberkulose auf, ebensowenig aber auch unter 4 Ungeimpften. Insgesamt sind also bei 140 Impfungen 3 Erkrankungen an Tuberkulose zu verzeichnen, während die Morbiditätsziffer bei 34 Nichtvaccinierten sich auf 14 belief. Aus diesen Relationen gewinnt man ebenso wie aus den Angaben, daß in den Jahren 1924 bis 1926 konstant 10—17% der neueingetretenen Schwestern tuberkulös wurden, den *Eindruck* einer Schutzwirkung der subcutanen Vaccination.

Auch die Angaben von WALLGREEN, welcher nach der intradermalen Impfung mit BCG bei 36 in tuberkulösem Milieu befindlichen Kindern, die er teilweise über längere Zeit (bis 21 Monate) beobachtete, keinen sicheren Fall von Tuberkulose eruieren konnte, sowie die Mitteilungen von WEILL-HALLÉE und ferner von PARISOT und SALEUR über angebliche Erfolge bei subcutaner Impfung könnten dazu beitragen, der subcutanen bzw. intradermalen Impfung mit BCG einen gewissen Effekt in Bezug auf die Verhütung der tuberkulösen Erkrankung zuzusprechen. Zu bindenden Schlüssen reicht jedoch das vorliegende Material schon deswegen nicht aus, weil in den zitierten Statistiken auch die Morbiditätsziffer an Tuberkulose bei den Ungeimpften eine relativ geringe ist, so daß von vornherein ein Vergleich der Krankheitsziffern bei den Geimpften und Nichtvaccinierten nur mit Einschränkung angestellt werden darf^{1,2}. Untersuchungen an einem Material, in welchem mit einer größeren Morbiditätszahl gerechnet werden kann, wären jedenfalls am Platze

¹ Der gleiche Einwand gilt auch für die Erhebungen von SCHEEL, SCHULTZ-HAUDT und SKAAR, welche in Trysil 1097 Personen subcutan bzw. intradermal mit 0,05—0,025 mg BCG injizierten und nur 3 Erkrankungen an Tuberkulose sahen, während sie bei 1094 Ungeimpften 13 Fälle an Tuberkulose registrierten.

² Ebenso lassen sich die Angaben von PARISOT und SALEUR, die bei 67 mit offen Tuberkulösen in Kontakt befindlichen und mit etwa $\frac{1}{100}$ mg BCG subcutan geimpften Kindern nach mehr als einjähriger Beobachtungszeit nicht einen Fall von Tuberkulose sahen, nur bedingt verwerten, weil die Autoren keine Simultanprüfungen bei nichtgeimpften Kindern angestellt haben.

und sollten auch unter besonderer Berücksichtigung der Dauer des möglicherweise zustande gekommenen Schutzes ausgeführt werden.

Es liegen also Befunde vor, welche es als möglich erscheinen lassen, daß der BCG-Stamm bei parenteraler Applikation eine gewisse Schutzwirkung ausübt; im Gegensatz hierzu kann den Versuchen über orale Immunisierung kaum eine Beweiskraft zugesprochen werden, und es fragt sich nun, warum die parenterale Einverleibung, nicht aber die orale wirkt. Das Nächstliegende ist, die Ursache für die Differenz in den verschiedenen Resorptionsverhältnissen des BCG nach parenteraler und stomachaler Applikation zu suchen, und so dürfte eine Prüfung der Frage angebracht sein, ob und in welchem Maße eine Aufnahme von Tuberkelbacillen, insbesondere des BCG-Stammes vom Darm aus stattfindet.

11. Untersuchungen über die Resorption von Tuberkelbacillen vom Darm aus.

Alle Autoren, die sich mit dieser Frage beschäftigt haben, sind sich darüber einig, daß eine Aufnahme von oral zugeführten Tuberkelbacillen in den Organismus und eine Infektion auf diesem Wege möglich ist; nur divergieren die Vorstellungen und Angaben, welche minimalen Dosen ausreichen, um vom Magen-Darmtractus eine Tuberkulose zu verursachen, nicht unerheblich, wie folgende Zusammenstellung einiger diesbezüglicher Daten erkennen läßt.

So fand REICHENBACH, welcher bei Meerschweinchen die Infektionsdosen nach Inhalation und Verfütterung von Tuberkelbacillen verglich, ebenso wie CALMETTE, PFEIFFER und FRIEDBERGER (nach REICHENBACH), daß es sicher gelingt, mit relativ wenigen Tuberkelbacillen (40 000 = 0,001 mg) eine Inhalationstuberkulose hervorzurufen. Hingegen lag bei den gefütterten Tieren die wirksame Dosis erst bei 3,5 mg = 140 000 000 Bacillen. In einer zweiten Versuchsserie, in welcher 20 Meerschweinchen mit einmaligen Gaben von 0,5—10 mg gefüttert wurden, verursachte erst die Dosis von 10 mg eine tuberkulöse Infektion.

UFFENHEIMER gibt an, daß Meerschweinchen erst durch eine Menge von 150 mg per os infiziert werden können. Wie REICHENBACH aber bereits einwendet, ist UFFENHEIMER nicht mit den Dosen heruntergegangen, so daß auf Grund seiner Versuche keine Aussage über die minimale Infektionsmenge gemacht werden kann.

LANGE hält geringere Dosen zur Infektion für erforderlich. Er fütterte Meerschweinchen mit drei verschiedenen Stämmen und konnte feststellen, daß die Infektionsmengen bei zwei Stämmen zwischen $\frac{1}{100\ 000}$ und $\frac{1}{10}$ mg lagen und daß von einem dritten Stamm bereits 1 mg nicht mehr infizierte. Da auch bei parenteraler Einverleibung die 3 Stämme sich in ihrem Pathogenitätsverhalten ähnlich unterschieden, ist aber die Differenz in dem Fütterungsversuch auf die Virulenz der Kulturen zurückzuführen. Immerhin reichte bei dem einen Stamm, der bei der Fütterung in der Dosis von 1 mg nicht infizierte, $\frac{1}{1\ 000\ 000}$ bis $\frac{1}{100\ 000}$ mg subcutan gegeben, um eine Tuberkulose hervorzurufen.

Ogleich also in den Versuchen von LANGE geringere Mengen zur Fütterungsinfektion genügten, so ergibt sich doch, daß für eine Infektion bei stomachaler Einverleibung erheblich größere Quantitäten erforderlich sind. Vergleicht man in den Versuchen LANGES die Infektionsdosen, so findet man, daß die kleinste wirksame Menge bei der Fütterung 100—1 000 000-mal so groß ist als bei der parenteralen Injektion. Es sei noch hinzugefügt, daß man nach den Protokollen LANGES den Eindruck hat, daß gerade bei dem weniger virulenten Stamm die Differenz zwischen den beiden Applikationsmodi eine sehr große ist.

Untersuchungen über die Aufnahme des BCG-Stammes bei der Verfütterung.

Die eben beschriebenen Versuche sind an ausgewachsenen Meerschweinchen ausgeführt worden. CALMETTE behauptet aber, daß der Darm neugeborener Tiere erheblich durchlässiger für Tuberkelbacillen sei; auch bei Menschen soll nach seiner Ansicht in den ersten Lebenstagen eine viel bessere Aufnahme von Infektionsstoffen vom Magendarmtractus aus stattfinden, aus welchem Grunde mit er ja verlangt, daß die Vaccination mit BCG in den ersten 10 Tagen vorgenommen wird.

Worauf stützen sich nun diese Angaben CALMETTES? CALMETTE beruft sich in seinen zahlreichen Publikationen auf Untersuchungen von DISSE, der festgestellt haben will, daß bei neugeborenen Tieren (mit Ausnahme des Kaninchens) und Menschen keine ununterbrochene Schleimhautschicht im Magen vorhanden ist und daß das eigentliche Epithel erst nach einigen Tagen zur Ausbildung kommt. Diese Befunde sind *wiederholt widerlegt* worden, *ohne daß* CALMETTE auch in seinen jüngsten Publikationen *davon Notiz nimmt*. So hat REYHER nicht nur für den Neugeborenen, sondern schon für den älteren Fetus eine lückenlose, das Gewebe vollständig vom Magenlumen trennende Schleimhautschicht nachweisen können. BENDA, TOLDT, FISCHER, SCHMIDT und SACERDOTI stimmen mit REYHER (zitiert nach REYHER) überein.

Bei Meerschweinchen hat UFFENHEIMER gefunden, daß die zwischen 24 Stunden und 3 Tagen nach der Geburt untersuchten Mägen eine vollkommen zusammenhängende Schleimhaut besitzen.

CALMETTE schreibt ferner: «On sait, que beaucoup de microbes passent avec une grande facilité à travers la muqueuse intestinale des jeunes animaux à la mamelle. RÖMER et BEHRING, EHRLICH ont montré, qu'il en est de même avec les toxines et des antitoxines. Nous-même avons constaté, en 1895, que le venin de cobra, ingéré, traverse aisément l'épithélium intestinal et tue les jeunes animaux, alors que les animaux adultes peuvent en absorber des doses plusieurs fois mortelles sans accidents».

In diesen Sätzen ist aber nicht gesagt, daß *Tuberkelbacillen* leichter den Darm Neugeborener durchdringen können. Es ist zwar von einigen Mikroorganismen bekannt, daß für sie der Darm jüngerer Tiere durchlässiger ist, so z. B. nach Versuchen an Kaninchen vom *Bacillus prodigiosus* (FICKER), nach Studien an weißen Mäusen von Trypanosomen (NEUFELD), von Mäuse-typhus-bacillen (EGUCHI) und nach Experimenten an Meerschweinchen von Rotlauf-bacillen (EGUCHI), doch ist die gesteigerte Durchlässigkeit nicht gleichmäßig bei allen Versuchstieren und bei allen Erregern vorhanden. Von LANGE ausgeführte Fütterungsversuche an ganz jungen Mäusen mit Pneumokokken ergaben ebenso wenig wie Fütterungen junger Meerschweinchen mit Hühnercholera-bacillen eine auffallende Empfänglichkeit der jungen Tiere bei diesem Infektionsmodus (zitiert nach NEUFELD); und nach EGUCHI lassen sich junge weiße Mäuse durch Fütterung mit Rotlaufbacillen nicht leichter infizieren als ältere.

Die Unterschiede in der Durchlässigkeit des Darmtractus verschiedener Spezies gegenüber der gleichen Keimart wird ferner durch Fütterungsversuche mit Timotheebacillen von NÉLIS evident, der bei jüngeren Kaninchen einen wesentlich stärkeren Übertritt der Mikroben vom Darm aus feststellen konnte als bei älteren Tieren; diese Differenz ließ sich aber bei Meerschweinchen nicht konstatieren, da gleichgültig, ob neugeborene oder ausgewachsene Tiere für die Experimente verwandt wurden, stets nur minimale Mengen der oral zugeführten Timotheebacillen nachweislich den Darm zu passieren vermochten (NÉLIS und VAN BOECKEL).

Versuche über eine gesteigerte Aufnahme der Tuberkelbacillen vom Darm jüngerer Tiere liegen aber bisher nicht vor, und so darf man es auch nicht ohne weiteres als feststehend behaupten, daß ein *Durchtritt* des BCG-Stammes *in stärkerem* Maße stattfindet. Es fragt sich jetzt, ob und wie häufig der Nachweis verfütterter BCG-Bacillen im Organismus älterer und jüngerer Tiere überhaupt geglückt ist.

Hierüber macht CALMETTE summarisch folgende Angaben. Die Aufnahme per os bis 100 mg ruft bei Meerschweinchen nach 2—3 Wochen eine flüchtige

Schwellung des Drüsensystems, besonders der Mesenterialdrüsen, hervor; man findet bei der Tötung kleine follikuläre Veränderungen, welche nach ZIEHL färbbare Bacillen enthalten.

In letzter Zeit ist noch eine Arbeit aus dem Laboratorium CALMETTES von SAENZ erschienen, der auf Grund ad hoc angestellter Versuche eine stärkere Passage des BCG durch den Darm von *ausgewachsenen* Meerschweinchen behauptet. Seine Aussage stützt sich aber nicht auf den morphologischen oder kulturellen Nachweis der einverleibten Bacillen, sondern auf die nach der Fütterung zur Ausbildung gekommenen Tuberkulinempfindlichkeit, welche sich nach mehreren Wochen allmählich entwickelte, um nach 15 Monaten völlig zu verschwinden.

Untersuchungen anderer Autoren über die Aufnahme von BCG nach oraler Verabreichung.

Nachweis des BCG auf a) mikroskopischem, b) auf kulturellem Wege.

Ad a. TZEKHOVITZER verfütterte an 111 Meerschweinchen BCG-Dosen von 100 bis 300 mg. Innerhalb einer Beobachtungszeit von 6 Tagen und 13 Monaten starben 27 Tiere; 4 wurden getötet. Bei der Sektion bis nach 6 Wochen wurde eine Entzündung der Inguinal-, Mesenterial-, Bronchial- und Retroperitonealdrüsen festgestellt, die zu späteren Zeitpunkten nicht nachweisbar war. Die histologische Untersuchung ergab bei einigen Meerschweinchen das Vorhandensein von typischen Riesenzellen in der Milz und in den Inguinaldrüsen. In der Mehrzahl der Fälle wurden keine spezifischen Veränderungen in den Organen aufgedeckt. *Niemals wurden Tuberkelbacillen gefunden.*

LANGE und LYDTIN konnten bei mit 0,03 g und 1 g gefütterten Meerschweinchen auch nicht einmal Tuberkelbacillen finden. Bei der histologischen Untersuchung sahen sie in einem Falle in einer vergrößerten Mesenterialdrüse Anhäufungen großer epitheloider Zellen und einzelne Riesenzellen, aber auch hier konnten keine Tuberkelbacillen nachgewiesen werden.

Die eben angeführten Befunde sind an ausgewachsenen Meerschweinchen erhoben worden; es fehlen aber bisher Untersuchungen bei neugeborenen Tieren, die wir nachgeholt haben und über die im folgenden berichtet sei.

Eigene Untersuchungen über den Durchtritt von BCG durch den Darm neugeborener Meerschweinchen.

Zur Prüfung dieser Frage verfütterten wir an 17 jungen Meerschweinchen je dreimal 1 cg BCG in 2—3tägigem Intervall. Die Einführung des Impfstoffes geschah mit einer Rekordspritze, welcher eine kurze Kanüle mit einem 5 cm langen und 3 mm dicken Gummischlauch aufgesetzt war. Die Gummisonde wurde den Tieren, die vorher etwa 6 Stunden lang durch Entfernung von der Mutter keine Nahrung aufgenommen hatten, in das Maul (nicht in den Schlund) geschoben. Die Bacillenaufschwemmung wurde stets in 1 ccm 20/iger Traubenzuckerlösung vorsichtig eingeflößt und langsam von den Tieren geschluckt. Die zu untersuchenden Drüsen wurde auf mehreren Objektträgern zerquetscht, ausgestrichen und nach ZIEHL-NEELSEN gefärbt. Die Durchsicht jedes Präparates dauerte 35 Minuten. Das Ergebnis ist in der Tabelle 6 (s. folgende Seite) wiedergegeben.

Ergebnis: Trotz der Verfütterung von 3×1 cg BCG gelang es nur einmal, säurefeste Stäbchen nachzuweisen.

ad b. Um den *kulturellen Nachweis* des von neugeborenen Meerschweinchen und Kaninchen per os aufgenommenen BCG haben sich EUGÉNIE PIASECKA-ZEYLAND sowie NÉLIS bemüht, beide mit *positivem Resultat*. Erstere verfütterte an 2 wenige Tage alten Meerschweinchen 2,5 cg BCG, verteilt auf mehrere Dosen, und züchtete nach etwa 3 Monaten aus den cervicalen und mesenterialen Lymphdrüsen mittels der Methode nach HOHN säurefeste Stäbchen, welche PIASECKA-ZEYLAND als BCG agnoszierte.

Die von NÉLIS an 5 jungen Meerschweinchen und 5 Kaninchen verfütterten BCG-Mengen waren erheblich größer und schwankten bei den Meerschweinchen

Meerschweinchen fest, daß es nach der einmaligen Verfütterung von 1 cg bis 1 g BCG zu einem Auftreten von säurefesten Stäbchen in den *Faeces* kommt, in denen die Tuberkelbacillen vom 2. Tag nach der Darreichung bis zum 10. Tag gefunden werden; offenbar verläßt also ein bestimmter Teil des stomachal verabreichten BCG den Organismus per vias naturales. 3. Durch die Tatsache, daß es mittels der direkten mikroskopischen Untersuchung verschiedener Lymphdrüsen von Meerschweinchen, welche per os mit großen Mengen BCG geimpft waren, äußerst selten bzw. gar nicht möglich war, säurefeste Stäbchen nachzuweisen¹.

In diesem Zusammenhang muß darauf aufmerksam gemacht werden, daß Bakterien häufig beim Durchtritt durch die Schleimhäute eine Veränderung im Sinne einer Virulenzabschwächung erfahren, wie aus den Arbeiten von KILLIAN über die Diphtheriebacillen und von ADLER über die Typhusbacillen hervorgeht. Möglicherweise wird auf diese Weise auch das antigene Vermögen der verfütterten Tuberkelbacillen herabgesetzt, so daß die Notwendigkeit der Verabreichung größerer Bakterienmengen per os zur Erzeugung der Tuberkulinempfindlichkeit nicht nur durch die geringe Resorption, sondern auch durch eine Modifizierung des BCG unter Umständen erklärt werden könnte.

Beobachtungen über die Aufnahme verfütterter BCG-Bacillen beim Menschen.

CALMETTE berichtet über ein syphilitisches Kind, das sofort nach der Geburt geimpft wurde und im Alter von 6 Monaten starb. Bei der Autopsie konnten säurefeste Stäbchen in den Mediastinal- und Mesenterialdrüsen nachgewiesen werden. Da die Verimpfung auf Meerschweinchen nicht anging, handelt es sich bei den Keimen sehr wahrscheinlich um aus dem Vaccin hervorrührende Bacillen.

GIROUD und DEBARGE geben die Anamnese eines Kindes wieder, welches in der ersten Lebenswoche geimpft wurde und 24 Tage nach der Geburt an einer Gastroenteritis zugrunde ging. Die Mesenterialdrüsen wurden nicht untersucht, hingegen das Knochenmark, in dem sich säurefeste Stäbchen fanden, die wohl von dem Vaccin herrührten, da an der Fundstelle keine tuberkulösen Veränderungen vorhanden waren.

ZEYLAND und PIASECKA-ZEYLAND haben unter Zuhilfenahme der HOHNschen Methode in den Lymphdrüsen von 29 vaccinierten und an verschiedenen interkurrenten Krankheiten gestorbenen Säuglingen Tuberkelbacillen nachzuweisen gesucht; es gelang ihnen in 10 Fällen säurefeste Stäbchen zu kultivieren, welche keine Pathogenität für Meerschweinchen besaßen².

¹ Während der Drucklegung dieser Arbeit wurden uns 2 Publikationen bekannt, welche eine volle Bestätigung unserer Annahme repräsentieren, daß in der Regel nur ein kleiner Anteil von verfütterten BCG-Bacillen resorbiert wird. Diese Tatsache wurde einmal von WETHMAR und BRUNZEMA ermittelt, welche *weder* bei *neugeborenen* noch *älteren Meerschweinchen* auf mikroskopischem oder kulturellem Wege einen Durchtritt des BCG in größerem Umfang nachweisen konnten; auch bei jungen *Kaninchen* zeigte sich, daß nur geringe Mengen von verfütterten BCG durch den Verdauungstractus dringen. JENSEN und ØRSKOV kamen zu der gleichen Ansicht wie wir auf Grund von Studien an Meerschweinchen, die sich sehr verschieden bei der Tuberkulinprüfung und gegen eine Nachinfektion mit virulenten Tuberkelbacillen verhielten, je nachdem ob die Vorbehandlung mit BCG subcutan bzw. intravenös oder oral erfolgte, da *nur bei der parenteralen Vaccination* ein *stärkerer immunisatorischer Effekt* zu konstatieren war.

² SCARZELLA teilt vor kurzem mit, einige Stunden nach der oralen Impfung von Kindern BCG-ähnliche Bacillen im strömenden Blut nachgewiesen zu haben; da ihm dies aber nur in 3 von 13 Fällen glückte, passiert nach Ansicht des Autors verfütterter BCG nicht mit derjenigen Sicherheit und Konstanz die Darmschleimhaut, welche eine Impfung auf stomachalem Wege als gerechtfertigt erscheinen lassen.

Diese Befunde stehen in Übereinstimmung mit den nach der Verfütterung des BCG bei Meerschweinchen erhobenen; auch beim Menschen wird offenbar geschluckter BCG-Impfstoff *resorbiert*, aber ebenso wie bei den Meerschweinchen wohl nur *zum kleineren Teil*, wie wiederum die vergleichenden Tuberkulinprüfungen bei den oral und parenteral Geimpften erkennen lassen. Während nämlich der „Pirquet“ bereits nach der subcutanen Injektion von $\frac{1}{50}$ — $\frac{1}{100}$ mg positiv wird, entsteht bei der oralen Darreichung des Vaccins eine analoge Tuberkulinempfindlichkeit noch nicht einmal nach der Applikation von 30 mg.

12. Schluß.

Wir möchten die in dieser Arbeit niedergelegten Ergebnisse folgendermaßen resumieren:

1. Es ist noch nicht sicher bewiesen, daß die tuberkulöse Infektion eine Immunität bewirkt, da die für die Existenz einer solchen angeführten *epidemiologischen* und *experimentellen Argumente nicht in allen Punkten als überzeugend* bezeichnet werden können. So läßt sich die sog. *Durchseuchungsresistenz*, deren Bedeutung für den Rückgang der Tuberkulose in den letzten Jahren und deren Einfluß auf die relative Indemnität bestimmter Populationen gegen die tuberkulöse Infektion nicht einmal von allen Autoren anerkannt wird, auch auf andere Weise als durch die Annahme einer erwerbbarer Tuberkuloseimmunität zwanglos erklären.

Die *experimentellen* Unterlagen sind wiederum *nicht* restlos *beweiskräftig*, da es 1. noch bestritten ist, ob auch die *aerogene Impfung*, also der den natürlichen Ansteckungsverhältnissen am ehesten entsprechende Infektionsmodus, eine *Schutzwirkung ausübt* und da 2. bisher *keine* entscheidenden *Kontrollstudien* angestellt wurden, auf Grund derer man die *Spezifität* der im Tierversuch beobachteten Resistenzsteigerung gegen eine tuberkulöse Superinfektion behaupten darf. Es sei jedoch betont, daß wir mit diesen Bedenken nicht die Existenz einer Tuberkuloseimmunität strikt in Abrede stellen, sondern vor allem auf die Lücken der Beweisführung hinweisen wollen, welche zur Zeit nur mit Einschränkung eine Anerkennung der Lehre von der Tuberkuloseimmunität gestatten.

2. Zu den Fragen, die im Rahmen der uns gestellten Aufgabe geprüft wurden, gehörten ferner Untersuchungen über die Zusammenhänge der *Tuberkulinempfindlichkeit* und des *Tuberkuloseschutzes*, 2 Phänomene, die nach unserer Ansicht genetisch nichts miteinander zu tun haben brauchen. Wenn wir trotzdem bei der Vaccination gegen die Tuberkulose verlangen, daß der verwandte Impfstoff zu einer Sensibilisierung gegen Tuberkulin führt, so geschieht die Aufstellung des Postulates nur, weil wir beim Menschen erst aus der eingetretenen Empfindlichkeit gegen Tuberkulin ableiten können, ob der einverleibte Impfstoff resorbiert und in Reaktionen mit dem Organismus getreten ist, welche eine *conditio sine qua non* für die Ausbildung des Impfschutzes darstellen; wir sehen also in der Tuberkulinreaktion nach stattgehabter Impfung nichts mehr als den Indicator, der uns über die Anwesenheit und das Verhalten des Vaccins im Organismus Aufschluß gibt.

3. Ein Impfschutz gegen eine tuberkulöse Infektion konnte von zahlreichen Autoren im Experiment durch Einverleibung verschiedener *lebende* Tuberkelbacillen enthaltender Vaccins, darunter auch mittels des BCG demonstriert

werden; hingegen sind weniger zahlreiche Versuche bekannt, aus denen man auch auf die Möglichkeit einer Resistenzerzeugung durch die Applikation *abgetöteter* Bacillen schließen darf.

4. Die *Anwendung des BCG* auf breiter Grundlage ist nach den bisherigen experimentellen Erfahrungen und nach den am Menschen gewonnenen Ergebnissen als *nicht gerechtfertigt* zu bezeichnen, da 1. nach den Berichten der meisten Autoren der Schutzeffekt im Tierversuch gegen die künstliche Infektion ein geringer war und da 2. die *statistischen Belege* für die angeblichen Erfolge des Vaccins in der Veterinär-, vor allem aber in der Humanmedizin als *nicht beweiskräftig* angesehen werden müssen.

5. Von vereinzelt Autoren ist mitgeteilt worden, daß durch die *subcutane* bzw. *intracutane* Applikation des BCG ein Schutzeffekt erzielt wurde; weitere Erfahrungen müssen aber erst zeigen, ob diese Angaben auch in der Zukunft aufrecht erhalten werden können und wenn ja, wie lange der Schutz bestehen bleibt.

6. Es darf nicht mit absoluter Bestimmtheit behauptet werden, daß der CALMETTESCHE Impfstoff für den Menschen unschädlich ist. Zu dieser Stellungnahme werden wir durch tierexperimentelle Beobachtungen veranlaßt, welche einen Rückschlag des BCG in die Ausgangsvirulenz als unter Umständen denkbar erscheinen lassen, weniger aber durch die Lübecker Impfkomplicationen, deren Ursache ungeklärt ist.

7. Zum Schluß sei hervorgehoben, daß *mit der Feststellung der Apathogenität des BCG*, welche von der bei weitem überwiegenden Mehrheit der Forscher gemacht wurde, *das BCG-Problem nur zum kleinsten Teil erledigt*, und daß weit wichtiger die noch strittige *Frage* ist, ob das CALMETTESCHE Vaccin Tieren und Menschen einen für die Praxis hinreichenden *Impfschutz verleiht*.

Literatur.

Die im Text zitierten Arbeiten über die einzelnen Vaccinationsverfahren gegen die Tuberkulose, insbesondere über die Schutzimpfung nach CALMETTE finden sich, soweit im folgenden nicht angeführt, in dem Literaturverzeichnis der Referate von GERLACH: Die Schutzimpfung gegen Tuberkulose mit BCG nach CALMETTE-GUÉRIN. Erg. Hyg. 11 und bei CALMETTE u. SCHAEFFER: Über Tuberkuloseschutzimpfungen. Erg. Hyg. 9.

Außerdem sei auf die zusammenfassende Darstellung von B. LANGE: Schutzimpfung gegen Tuberkulose in Erg. Tbk.forschg 1, 263 (1930) und auf das Übersichtsreferat von E. NOBEL: Schutzimpfungen. Handbuch der Kinderheilkunde (ENGEL-PIRQUET), Bd. 2, S. 1001. Berlin: Julius Springer 1930 verwiesen.

ADAM, A.: Die heterogenetische Tuberkulinallergie in ihrer Bedeutung für die Entstehung der Tuberkulinempfindlichkeit. Beitr. Klin. Tbk. 63, 635 (1926).

ADLER, A.: Über das Schicksal von Milzbrand- und Typhuserregern nach Verfütterung an Mäuse. Z. Hyg. 104, 250 (1925).

ARIMA, AOYAMA u. OHNAWA: Ao, ein neues spezifisches Tuberkuloseschutz- und Heilmittel. Trans. 6. Congr. far-east. Assoc. trop. Med. Tokyo 2, 615 (1926).

ARIZTIA: Tuberkulose bei einem mit BCG geimpften Säugling. Dtsch. med. Wschr. 1931, 229.

ARLOING u. DUFOURT: Sur le phénomène de KOCH pulmonaire. Infection et reinfection tuberculeuse intra-trachéales chez le cobaye. Revue de la Tbc. 5, 329 (1924).

ASCOLI, ALBERT: Zur Frage der Impfung der Neugeborenen gegen Tuberkulose mit BCG. Bemerkungen zu dem Artikel von JULIUS BARON in Nr. 32 der Wien. klin. Wschr. 1928 II, 1351.

— Die CALMETTESCHE Schutzimpfung und die Säuglingserkrankungen in Lübeck. Bemerkungen zu dem Aufsatz von Prof. BRUNO LANGE. Dtsch. med. Wschr. 1930, 1160.

BALDWIN, E. u. L. GARDNER: Reinfection in tuberculosis. Amer. Rev. Tbc. 5, 429 (1921).

BALDWIN, PETROFF u. GARDNER: Tuberculosis. Washington 1927.

- BAR, M.: Presse méd. **1928**, 647.
- BARBEAU, G. et E. MAYA: La vaccination antituberculeuse par le BCG à l'île MAURICE. Bull. Soc. Path. exot. Paris **21**, 190 (1928).
- BARON, J.: Zur Frage der Impfung der Neugeborenen gegen Tuberkulose mit BCG. Wien. klin. Wschr. **1928**, 1167.
- BAUMGARTEN, P.: Arbeiten auf dem Gebiete der pathologischen Anatomie und Bakteriologie aus dem pathologisch-anatomischen Institute zu Tübingen. Zbl. Bakter. **15**, 367 (1894).
- BAUZA, JULIO A. u. E. JULIO E. MOREAU: CALMETTESCHE Impfung in der „Wiege“ des Kinderhauses (Montivideo). Arch. argent. Pediatr. **1**, 5 (1930). Zit. nach Z. Hyg. **23**, 607 (1930).
- BÉRAUD, A. et TIXIER: Méningite tuberculeuse chez enfants vaccinés au BCG. Presse méd. **1931**, 9.
- BERNARD, LÉON, ROBERT DEBRÉ et MARCEL LELONG: La cuti-réaction tuberculique chez les enfants vaccinés par le BCG. Bull. Acad. Méd. **100**, 1021 (1928); Presse méd. **1928**, 1368.
- BESANCON u. DE SERBONNES: Superinfection tuberculeuse expérimentale du cobaye. Ann. Méd. **1**, 129 (1914).
- BESSAU, G.: Über die Hervorrufung der lokalen Tuberkulinempfindlichkeit. Berl. klin. Wschr. **1916**, 801.
- BIELING u. SCHWARZ: Über Immunitätsphänomene bei experimenteller Tuberkulose. Verh. dtsh. path. Ges. 25. Tagg. 3.—5. April **1930**. Jena: Gustav Fischer 1930.
- BLECHMANN, G. u. A. E. LÉVY: Mort par méningite tuberculeuse d'une enfant de 2 ans vaccinée par le BCG; contact avec un tuberculeux de 16 à 19 mois. Presse méd. **1930**, 1128.
- BLUMENBERG, W.: Zur Spezifität der Tuberkulinreaktion mit besonderer Berücksichtigung ihres histologischen Charakters. Beitr. klin. Tbk. **61**, 509 (1925).
- BOER, H. D.: Über die BCG-Vaccine. Nederl. Tijdschr. Hyg. **4**, 241 (1930).
- BONACORSI BOTTIGLIERI, LINA: Risultati a distanza della vaccinazione antituberculare Calmette. Boll. Special. med.-chir. **4**, 142 (1930).
- BOQUET, A. u. L. NÈGRE: Sur la production du phénomène de KOCH. C. r. Soc. Biol. Paris **91**, 335 (1924).
- — et J. VALTIS: Sur l'allergie de la souris blanche et du rat blanc tuberculeux. C. r. Soc. Biol. Paris **97**, 1665 (1927).
- et A. SAENZ: Sur la perméabilité de la muqueuse digestive du cobaye au bacille paratuberculeux de la fléole. C. r. Soc. Biol. Paris **105**, 260 (1930).
- BRACHMAN, D. S.: Immunization against tuberculosis by the Langer vaccine. Amer. Rev. Tbc. **22**, 226 (1930).
- BRAEUNING, H. u. M. NEUMANN: Das Schicksal der Kinder, die mit einem offentuberkulösen Verwandten die Wohnung teilen und seine Beeinflussung durch den Arzt. Z. Tbk. **53**, 385 (1929).
- BREINL, F. u. R. WAGNER: Untersuchungen über Immunität bei experimenteller Kaninchensyphilis. Z. Immun.forschg **60**, 23 (1929).
- BRIGNOLLE, A.: Impfungen im Dispensarium CALMETTE (Montivideo) in den Jahren 1928 und 1929. Arch. argent. Pediatr. **1**, 33 (1930). Zit. nach Z. Hyg. **23**, 414 (1930).
- BRINET, P.: Six années de prophylaxie de la tuberculose bovine, par le BCG dans une exploitation infectée (1922—1928). Rec. Méd. vét. **105**, 134 (1929).
- BÜRGER'S: Über die Wirkung des spezifischen Tuberkuloseschutz- und -heilmittels nach R. ARIMA u. K. AOYAMA im Tierversuch. Z. Tbk. **51**, 199 (1928).
- BÜRGER'S, J.: Experimentelle Immunisierungsversuche gegen Tuberkulose. Z. Tbk. **60**, 104 (1931).
- CALMETTE, A.: Tuberkulinallergie und Tuberkuloseimmunität. Z. Tbk. **53**, 193 (1929).
- La vaccination préventive de la tuberculose par le BCG. Presse méd. **1930**, 1009.
- Exposé préliminaire de la vaccination préventive. Soc. des Nations C. H. 745.
- Sur la vaccination préventive de la tuberculose par le BCG, son innocuité et ses effets sur la réduction de la mortalité générale infantile. Rev. Phtisiol. méd.-soc. **11**, 5 (1930).
- Über die Lübecker Unglücksfälle. Med. Welt **1930**, 808.
- Antwort auf den Artikel von KRAUS in der Dtsch. med. Wschr. **1930**, 1855. Dtsch. med. Wschr. **1930**, 1857.
- A.: Epilogue de la catastrophe de Lübeck. Presse méd. **1931**, No 2.

- CALMETTE, Die BCG-Schutzimpfung und die allgemeine Säuglingssterblichkeit. Antwort an Prof. BERGHAUS in Karlsruhe. Dtsch. med. Wschr. 1931, 92.
- CASTOLI, FRANCO e ANNIBALE MACCHI: La vaccinazione antituberculare col BCG per via orale. Ricerche sperimentali nei conigli e nelle cavie. Arch. Ist. biochem. ital. 2, 307 (1930). Ref. Kongreßzbl. inn. Med. 59, 621 (1931).
- CELLA, F. A., DELLA: Über das Verhalten tuberkulöser Tiere gegen die subcutane Infektion mit Tuberkelbacillen. Zbl. Bakter. 36, 12 (1904).
- CHARGAFF, E.: Über den gegenwärtigen Stand der chemischen Erforschung des Tuberkelbacillus. Naturwiss. 19, 202 (1931).
- CHARRIN: Tuberculose et Morve. Auto-inoculation et réinoculation. Rev. Méd. 5, 463 (1885).
- CHAUSSINAND, ROLAND: Contribution à l'étude de l'allergie à la tuberculine sur les sujets vaccinés au BCG par voie sous-cutanée. Ann. Inst. Pasteur 44, 450 (1930).
- Essais de vaccination au BCG de jeunes enfants par voie intramusculaire. Ann. Inst. Pasteur 45, 71 (1930).
- La vaccination contre la tuberculose par le BCG. Expérimentation et pratique. Préface de A. CALMETTE. Paris: G. Doin u. Cie. 1931.
- et G. TEMPÉ: Contribution à l'étude de l'inocuité du BCG chez le nourrisson. Ann. Inst. Pasteur 45, 65 (1930).
- CHESNEY, A. M. u. J. F. KEMP: Studies in experimental syphilis. IV. The survival of treponema pallidum in the internal organs of treated and untreated rabbits. J. of exper. Med. 42, 33 (1925).
- CLAVEAUX, ENRIQUE M., LUIS J. MARGUIA u. CLEMENTE ESTABLE: Experimentelle Studie über die Wirkung des CALMETTESchen Vaccins auf intracerebralem Wege. Arch. argent. Pediatr. 1, 89 (1930); zit. nach Kongreßzbl. inn. Med. 60, 361 (1931).
- COMIS, ALEXANDRE: La tuberculose bâtarde provoqué par le virus atténué de CALMETTE et GUÉRIN. Schweiz. med. Wschr. 1930, 774.
- DETRE-DEUTSCH, L.: Superinfektion und Primäraffekt. Wien. klin. Wschr. 1904, 764.
- DOLD, H.: Experimenteller Beitrag zur Frage der Schutzimpfung gegen Tuberkulose mittels toten Tuberkelbacillennaterials. Klin. Wschr. 1925, 1763.
- Experimentelle Untersuchungen zur Frage der Reinfektion bei geheilter Tuberkulose. Beitr. Klin. Tbk. 67, 524 (1927).
- DREYER, G. u. R. L. VOLLUM: Mutation and pathogenicity experiments with BCG. Lancet 1931, 9.
- DVORSCHAK, RUDOLF, ISTVÁN KULCSÁR u. MÁTYÁS SCHLÄCHTER: Über die Anwendung des CALMETTE-Vaccins. Gyógyászat (ung.) 1930 II, 596. Zit. nach Z. Hyg. 24, 256 (1931).
- EGUCHI, CH.: Über die verschiedene Empfänglichkeit junger und erwachsener Individuen für Infektionen. II. Mitt. Versuche mit Mäuse typhus und Amöbenruhr. Z. Hyg. 104, 241 (1925).
- FALK, F.: II. Beitrag zur Impftuberkulose. Berl. klin. Wschr. 1883, 772.
- FEISTMANTEL: Die Tuberkulinreaktion. (Ein Beitrag zur Feststellung ihres Wesens als Gattungsreaktion). Zbl. Bakter. I Orig. 36, 282, 406 (1904).
- FÉNELON, R. Trois années de orophylaxie de la tuberculose bovine par le vaccin BCG dans deux exploitations rurales. Rec. Méd. vét. 104, 264 (1928).
- FERNBACH, H.: Zur Frage der tuberkulösen Hautallergie nach intracutaner Simultanimpfung von Tuberkulin und Kuhpockenlymphe. Dtsch. med. Wschr. 51, 1983 (1925).
- u. GERTRUD HERZGER: Tuberkulin- und Bouillonempfindlichkeit. Beitr. Klin. Tbk. 67, 666 (1927).
- FICKER, M.: Über die Keimdichte der normalen Schleimhaut des Intestinaltractus. Arch. Hyg. 52, 179 (1905).
- FISCHL, F.: Experimenteller Beitrag zu den Entstehungsbedingungen der tuberkulösen Allergie. Arch. f. Dermat. 148, 402 (1925).
- FREUDENBERG, KARL: Kritisches zur Statistik über den Tuberkuloseimpfschutz nach dem Verfahren von CALMETTE. Klin. Wschr. 1930 II, 1320.
- FRIEDBERGER, E.: Betrachtungen über die Mißerfolge der CALMETTE-Impfung mit BCG in Lübeck. Dtsch. med. Wschr. 1930, 1300.
- Bemerkungen zu vorstehendem Artikel. Dtsch. med. Wschr. 1930, 1563.
- FRIEDEMANN, U.: Die Bedeutung der latenten Infektionen für die Epidemiologie. Theoretische Infektketten-Lehre. Zbl. Bakter. I Orig. 110, Beih., I (1929).
- F.: Zur Frage der aktiven Immunisierung gegen Tuberkulose. Dtsch. med. Wschr. 1903, 953.

- GARDI, JENŐ, JENŐ GERGELY u. LAJOS SURÁNYI: Die Tuberkulose der nach CALMETTE vaccinierten Säuglinge. Zit. nach Z. Hyg. **24**, 256 (1931).
- GOTTSTEIN, A.: Allgemeine Epidemiologie der Tuberkulose. Die Tuberkulose und ihre Grenzgebiete in Einzeldarstellungen. Herausgeg. von BRAUER u. ULRICI, Bd. 9. Berlin: Julius Springer 1931.
- GRASSET, E. et PERRET-GENTIL: Vaccinations antituberculeuses par le BCG en Afrique du Sud. Etudes expérimentales. Vaccinations après tuberculisation chez la population indigène par injection sous-cutanée de BCG. Ann. Inst. Pasteur **44**, 659 (1930).
- GREIL, ALFRED: Pathobiologische Einwände gegen die CALMETTESche Schutzimpfung. Schweiz. med. Wschr. **1931**, 127.
- GRÖER, v. u. MATERNOWSKA: Tuberkulinstudien. 40. Tagg dtsch. Ges. Kinderheilk. Wiesbaden, Sitzg 5.—8. April 1929.
- PRUGULSKI u. REDLICH: Über die künstliche Hervorrufung der Tuberkulinüberempfindlichkeit. Klin. Wschr. **1926**, 414.
- GRUBER, G. B.: Die Tuberkulose nicht durchseuchter Völker. Handbuch der Kindertuberkulose, Bd. 2, S. 1465. Berlin: Julius Springer 1930.
- GRYSEZ et PETIT-DUFALLIS: Contribution à l'étude de la tuberculose pulmonaire expérimentale par inhalation. C. r. Soc. Biol. Paris **64**, 728 (1912).
- HAMBURGER, FR.: Über Tuberkuloseimmunität. Beitr. Klin. Tbk. **12**, 259 (1909).
- u. TOYOFUKU: Über Immunität tuberkulöser Tiere gegen tuberkulöse Inhalationsinfektion. Beitr. Klin. Tbk. **18**, 163 (1910).
- HÄMEL, J.: Unspezifische Tuberkulinreaktionen nach Vorbehandlung mit Alttuberkulin beim tuberkulosefreien Menschen. Beitr. Klin. Tbk. **68**, 345 (1928).
- HARING, C. M.: Bearing dairy heifers free from tuberculosis and abortion disease. Ref. Zbl. Bakter. II Ref. **99**, 429 (1930).
- HARING, TRAUM, HAYES u. HENRY: Vaccination of calves against tuberculosis with CALMETTE GUÉRIN culture, BCG. Ref. Zbl. Bakter. II Ref. **99**, 431 (1930).
- HEIMBECK, J.: Vaccination against tuberculosis. Acta med. scand. (Stockh.) **34**, Suppl., 156 (1930).
- The infection of tuberculosis. Acta med. scand. (Stockh.) Suppl.-Bd. **34**, 143 (1930).
- HEYNSIUS VAN DEN BERG, M. R.: Die Resultate der BCG-Impfungen in Amsterdam. Z. Tbk. **55**, 401 (1930).
- HIRAYAMA, T.: Über die Resistenz tuberkulös infizierter Tiere gegen andere nachträgliche Infektionen. I. Mitt. Einfluß der Infektion mit Tuberkelbacillen auf den Verlauf von Milzbrand. Z. Immun.forschg **68**, 218 (1930).
- Über die Resistenz tuberkulös infizierter Tiere gegen andere nachträgliche Infektionen. II. Mitt. Einfluß der experimentellen Tuberkulose auf Streptokokkeninfektion oder auf Diphtherieintoxikation. Z. Immun.forschg **68**, 230 (1930).
- HORMAECHE, E.: Exaltation de la virulence du BCG par une injection surajoutée. C. r. Soc. Biol. Paris **104**, 420 (1930).
- IGERSHEIMER, J.: Experimentelle und klinische Untersuchungen zur Bindehauttuberkulose. Klin. Mbl. Augenheilk. **69**, 226 (1922).
- Über experimentelle Hornhauttuberkulose. Klin. Mbl. Augenheilk. **69**, 486 (1922).
- Institut PASTEUR: Au sujet des accidents de Lübeck chez les nourrissons vaccinés par le BCG. Rev. belge Tbc. **21**, 73 (1930).
- JENSEN, K. A. u. J. ØRSKOV: Experimentelle Untersuchungen über die Wirksamkeit und Wirkungsweise der BCG-Vaccine. Z. Immun.forschg **70**, 155 (1931).
- JITTA, JOS.: Résultats obtenus chez les enfants traités par le vaccin BCG à Amsterdam. Office internat. Hyg. publ. **21**, 1689 (1929).
- JÖTTEN u. PFANNENSTIEL: Immunisierungsversuche gegen Tuberkulose bei Kaninchen. Z. Immun.forschg. **70**, 250 (1931).
- KALBFLEISCH, HEINRICH H.: Tuberkulosestudien. II. Die Allergie des tuberkulösen Kaninchens nach Superinfektion des Mesenteriums, der Conjunctiva und der Cutis. Experimentelle Untersuchungen im Anschluß an den KOCHSchen Grundversuch. Beitr. Klin. Tbk. **70**, 465 (1928).
- KAPLAN, M.: Zur Frage der BCG-Schutzimpfungen in Lübeck. (Zugleich Bemerkungen zu der Arbeit von E. FRIEDBERGER in Nr. 31.) Dtsch. med. Wschr. **1930**, 1563.
- KELLER, FR.: Versuche einer Sensibilisierung von Meerschweinchen gegen Alttuberkulin auf unspezifischem Wege. Z. Hyg. **108**, 784 (1928).

- KILLIAN, H.: Über die Umwandlung pathogener Bakterien beim Durchtritt durch die Schleimhaut der Verdauungswege. *Z. Hyg.* **102**, 262 (1924).
- KING, MERRILL, J. and WILLIAM H. PARK: Effect of CALMETTE BCG-vaccine on experimental animals. *Amer. J. publ. Health* **1929**, 178.
- KIRCHENSTEIN, A.: Mit CALMETTES Tuberkulose-Impfstoff BCG geimpfte Säuglinge in Riga. *Z. Tbk.* **57**, 311 (1930).
- KIRCHNER, O.: Die CALMETTESche Schutzimpfung. *Klin. Wschr.* **1930 II**, 1289.
— Die CALMETTESche Schutzimpfung. *Zbl. inn. Med.* **1930**, 561.
- KLEINE, F. K.: Beobachtungen über Tuberkulose unter den Eingeborenen im Innern Ostafrikas. *Dtsch. med. Wschr.* **1930**, 130.
- KLEINHANS, FR.: Über Superinfektionsversuche mit Tuberkulose. *Bruns' Beitr.* **67**, 677 (1910).
- KLOTZ, MAX: Die Tuberkuloseerkrankungen in Lübeck. *Med. Welt* **1930**, 732.
- KNOFF, S. ADOLPHUS: Tuberculosis drug addiction and the negro within our gates. *Med. J. a. Rec.* **132**, 53 (1930).
- KOCH, R.: Fortsetzung der Mitteilungen über ein Heilmittel gegen Tuberkulose. *Dtsch. med. Wschr.* **1891**, 101.
- KOCH, SCHÜTZ, NEUFELD u. MIESSNER: Über die Immunisierung von Rindern gegen Tuberkulose. *Z. Hyg.* **51**, 300 (1905).
- KOLLE, W.: Über symptomlose Infektionen und ihre Bedeutung für Epidemiologie, Pathologie und Immunität, insbesondere der Syphilis. *Schweiz. med. Wschr.* **1929 I**, 517.
— u. R. PRIGGE: Gibt es eine echte aktive Immunität bei Syphilis. *Dtsch. med. Wschr.* **1929**, 985.
- KRAUS, R.: Zur Frage der Unschädlichkeit der BCG-Vaccine. *Dtsch. med. Wschr.* **1930**, 1855.
— Zur Frage der Unschädlichkeit der BCG-Vaccine. (Erwiderung auf die von CALMETTE gemachten Einwände.) *Dtsch. med. Wschr.* **1931**, 228.
— u. R. VOLK: Zur Frage der Tuberkuloseimmunität. Über Immunität bei aktiver Tuberkuloseinfektion. *Wien. klin. Wschr.* **1910**, 699.
- KRAUSE, A.: Factors in the pathogenesis of tuberculosis. *Amer. Rev. Tbc.* **18**, 208 (1928).
- KUHN, PH.: Über die Einwände gegen die CALMETTESche Impfung. *Med. Welt* **1930**, 1024.
- KÜSTER, E.: Tierversuche über die Schutzwirkung der CALMETTE(BCG)-Behandlung. *Med. Klin.* **1930**, 931.
— u. G. ELKES: Wirkung der BCG-Immunisierung bei Affen, Meerschweinchen und Kaninchen. *Arb. Inst. exper. Ther. Frankf.* **23**, 38 (1930).
- LAMPADARIOS, EM. N.: Quelques faits relatifs à la vaccination préventive contre la tuberculose par le BCG en GRÈCE. *Ann. Inst. Pasteur* **45**, 79 (1930).
- LANGE, B.: Untersuchungen über orale, konjunktivale und nasale Infektion mit Tuberkelbacillen. *Z. Hyg.* **103**, 1 (1924).
— Experimentelle Untersuchungen zur Frage der Immunität gegen tuberkulöse Superinfektion. I. Mitt. Die experimentellen Grundlagen der BEHRING-RÖMERSchen Lehre von der immunisierenden Wirkung der Kindheitsinfektion gegenüber Superinfektionen im späteren Alter. *Z. Hyg.* **110**, 185 (1929).
— Experimentelle Untersuchungen zur Frage der Immunität gegen tuberkulöse Superinfektion. II. Mitt. Superinfektionsversuche an „latent“ tuberkulösen Meerschweinchen. *Z. Hyg.* **110**, 177 (1929).
— Die bisherigen Ergebnisse der Tuberkuloseimmunisierungsversuche an Meerschweinchen. Eine Erwiderung auf SELTERS Ausführungen zu diesem Thema. *Z. Immun.forschg* **66**, 367 (1930).
— Untersuchungen zur Klärung der Ursachen der im Anschluß an die CALMETTE-Impfung aufgetretenen Säuglingserkrankungen in Lübeck. *Z. Tbk.* **59**, 1 (1930).
— Die CALMETTESche Schutzimpfung und die Säuglingserkrankungen in Lübeck. *Dtsch. med. Wschr.* **1930**, 927.
— u. D. BRUNZEMA: Erfolgreiche Superinfektionen während der Inkubationszeit der Tuberkulose und bei ausgebildetem Primärkomplex. Beobachtungen an tuberkulösen Meerschweinchen. *Z. Hyg.* **111**, 354 (1930).
— u. R. FREUND: Über Versuche, bei Meerschweinchen durch Vorbehandlung mit abgetöteten Tuberkelbacillen Tuberkulinempfindlichkeit und Immunität zu erzeugen. *Z. Hyg.* **105**, 571 (1926).
— JOCHIMSEN u. MAGAT: Tuberkuloseimmunisierungsversuche an Kaninchen. Schutzimpfung mit abgetöteten Tuberkelbacillen. *Z. Hyg.* **107**, 645 (1927).

- LANGE, B. u. K. LYDTIN: Experimentelle Untersuchungen zur Frage der Immunität gegen tuberkulöse Superinfektion. III. Mitt. Eigene Versuche mit tuberkulöser Superinfektion an Meerschweinchen. Z. Hyg. **110**, 209 (1929).
- u. R. WETHMAR: Immunisierungsversuche an Rindern und Schafen mit der Kultur BCG. II. Mitt. Z. Hyg. **110**, 465 (1929).
- Br., Natürliche Resistenz und spezifische Immunität in ihrer Bedeutung für die Infektionskrankheiten des Menschen. Jkurse ärztl. Fortbildg **1930**, Okt.-H.
- LANGE, L.: Die Tuberkuloseschutzimpfungen in Lübeck. Klin. Wschr. **1930**, 1105.
- Zu den Tuberkuloseschutzimpfungen in Lübeck. Z. Tbk. **57**, 305 (1930).
- LANGER, H.: Tuberkuloseschutzimpfung mit abgetöteten Tuberkelbacillen. Klin. Wschr. **1924**, 1944.
- Weitere Beiträge zum Problem der Tuberkuloseschutzimpfung mit abgetöteten Tuberkelbacillen. Dtsch. med. Wschr. **51**, 513 (1925).
- Tuberkuloseschutzimpfung mit abgetöteten Tuberkelbacillen. Ther. Gegenw. **69**, 481 (1928).
- LARSON: CALMETTE vaccination experiment disappointing. Vet. Med. **24**, 242 (1929).
- LARSON, W. P. and W. A. EVANS: A two year experiment with the „CALMETTE“ method of vaccination. J. amer. vet. med. Assoc. **74**, 581 (1929).
- LEWANDOWSKY, F.: Die Tuberkulose der Haut. Berlin: Julius Springer 1916.
- LIEB, CL. W.: Immunity production in rabbits by the inoculation of increasing numbers of living virulent bovine tubercle bacilli. J. med. Res. **22**, 75 (1910).
- LIGNIÈRES: Sur le BCG et sur la possibilité de le voir reprendre de la virulence. Presse méd. **1931**, 118.
- LÖWENSTEIN, E.: Über den Verlauf der experimentellen Iristuberkulose des Kaninchens unter dem Einfluß der streng spezifischen Behandlung. Z. Tbk. **10**, 36 (1907).
- LYDTIN, K.: Immunität und Schutzimpfung bei Tuberkulose. Klin. Wschr. **1930**, 2281.
- MAGNI: La vaccinazione CALMETTE nel brefotrofio di Pistoia. Policlinico, sez. prat., **1930**, 1256.
- MALKANI, MOTI: On the pathogenicity of the bacillus CALMETTE-GUÉRIN. Tubercle **11**, 433 (1930).
- MARTIRENE: La vaccination préventive de la tuberculose par le BCG en Uruguay. Bull. Acad. Méd. **100**, 1219 (1928).
- MEYER, SELMA: Über die antigenen Fähigkeiten verschiedener Kaltblütertuberkelbacillen und die Erkennung der durch sie bewirkten spezifischen Gewebsumstimmung mittels der Tuberkulinreaktion. Z. Hyg. **97**, 433 (1923).
- MORO, E. u. W. KELLER: Tuberkulöse Hautallergie nach intracutaner Simultanimpfung von Tuberkulin und Kuhpockenlymphe. Dtsch. med. Wschr. **1925**, 1015.
- MUCH, H.: Tuberkuloseschutzimpfung. Med. Welt **1930**, 1019.
- CALMETTES Pyrrhussieg. Münch. med. Wschr. **1930**, 2008.
- NAKAYAMA, J.: Über die cutane Tuberkulinempfindlichkeit gesunder Meerschweinchen nach subcutaner oder intravenöser Vorbehandlung mit abgetöteten Tuberkelbacillen. Z. Hyg. **102**, 581 (1924).
- NASTA, M.: Recherches sur le rapport entre la sensibilité à la tuberculine et l'immunité dans la tuberculose du cobaye. Action des rayons ultraviolets sur ces deux facteurs. C. r. Soc. Biol. Paris **98**, 1462 (1928).
- NECHTADIMENKO, M., O. ODRINA, M. SYSSAK et I. ANGUENITSKI: La vaccination préventive de la tuberculose par le BCG à Kiev. Ann. Inst. Pasteur **45**, 54 (1930).
- NÉLIS, P.: Sur l'absorption du bacille de la fléole chez le tout jeune lapin. C. r. Soc. Biol. Paris **102**, 585 (1929).
- Sur l'absorption du bacille de la fléole chez le lapin adulte. C. r. Soc. Biol. Paris **102**, 589 (1929).
- Sur l'absorption du BCG adminstré per os au cobaye. C. r. Soc. Biol. Paris **104**, 1187 (1930).
- L'absorption du BCG per os chez le jeune lapin. C. r. Soc. Biol. Paris **105**, 188 (1930).
- Essai de prémunition des cobayes adultes par le BCG vis-à-vis de l'infection tuberculeuse expérimentale réalisée par voie oculaire (I.). Rev. belge Sci. méd. **2**, 154 (1930).
- et L. VAN BOECKEL: Sur l'absorption des bacilles para-tuberculeux administrés per os chez le cobayes adulte et chez le tout jeune cobaye. C. r. Soc. Biol. Paris **99**, 1248 (1928).
- — Sur l'absorption des bacilles de la fléole administrés per os au tout jeune cobaye. C. r. Soc. Biol. Paris **99**, 1251 (1928).

- NÉLIS, P. et L. VAN BOECKEL: Sur l'absorption des bacilles tuberculeux chez les cobayes adultes et chez les cobayes nouveau-nés. C. r. Soc. Biol. Paris **99**, 1883 (1928).
 — et E. PICARD: Sur l'innocuité du BCG. C. r. Soc. Biol. Paris **105**, 185 (1930).
- NEUFELD, F.: Über die verschiedene Empfänglichkeit junger und erwachsener Individuen für Infektionen und ihre Ursachen. Z. Hyg. **103**, 471 (1924).
 — Allergie und Tuberkulose vom Standpunkt der experimentellen Forschung. Beitr. Klin. Tbk. **70**, 280 (1928).
 — Die Tuberkuloseschutzimpfung mit BCG. Dtsch. med. Wschr. **1930**, 1599.
 — Die Todesfälle in Lübeck und der augenblickliche Stand der CALMETTE-Frage. Dtsch. med. Wschr. **1930**, 2056.
- NEUMANN, WILHELM: Die Ursachen der „Abnahme“ der Tuberkulosesterblichkeit in den Kulturländern. Tuberkulose **10**, 134 (1930).
- NINNI, C. et V. TRAMONTANO: Réaction tissulaire générale par l'inoculation de BCG dans les ganglions lymphatiques des cobayes. C. r. Soc. Biol. Paris **106**, 65 (1931).
- NOBÉCOURT, P.: Tuberculose chez des enfants vaccinés préventivement par le BCG. Presse méd. **1928**, 456.
- NOBEL, E.: Schutzimpfungen bei Tuberkulose. Wien. klin. Wschr. **1930 II**, 929.
- NOHLEN, ARNO: Studien über Tuberkulose. V. Versuche, durch Erstimpfung mit BCG-Impfstoff den Ablauf einer Superinfektionstuberkulose zu beeinflussen. Beitr. Klin. Tbk. **73**, 525 (1930).
 — Studien über Tuberkulose. VII. Versuche, den Ablauf der Spontan-tuberkulose des Rhesusmakaken durch prophylaktische Einspritzung von BCG zu beeinflussen. Beitr. Klin. Tbk. **75**, 525 (1930).
- PARK, WILLIAM H.: Le vaccin BCG. Ses caractères de culture et sa valeur immunisante. Rev. Phtisiol. méd.-soc. **11**, 361 (1930).
- PEISER, I.: Säuglinge und Kleinkinder in tuberkulöser Wohngemeinschaft. Jb. Kinderheilk. **127**, 201 (1930).
- PETROFF, S. A.: Veränderlichkeit des Tuberkelbacillus. Klin. Wschr. **1931**, 247.
 — ARNOLD BRANCH u. F. B. JENNINGS jr.: Immunological studies in tuberculosis. V. Resistance of animals sensitized with killed tubercle bacilli to a measured infecting dose. J. of Immun. **16**, 233 (1929).
- PHILBERT u. CORDEY: Action de l'infection pulmonaire tuberculeuse minime du lapin jeune sur la réinfection à l'âge adulte. C. r. Soc. Biol. Paris **91**, 1321 (1924).
 — — Réinfection tuberculeuse expérimentale chez le lapin. Ann. Méd. **17**, 5 (1925).
 — u. V. KOUCHNIR: Infection et réinfection tuberculeuse intra-trachéale chez le cobaye. C. r. Soc. Biol. Paris **94**, 380 (1926).
- PIASEYKA-ZEYLAND, EUGÉNIE: Sur l'absorption du BCG administré per os au cobaye nouveau-né. Culture du bacille des ganglions des animaux vaccinés par ingestion. C. r. Soc. Biol. Paris **103**, 819 (1930).
- PINNER, MAX: Der heutige Stand der Antigenanalyse des Tuberkelbacillus. Beitr. Klin. Tbk. **73**, 784 (1930).
- POLL, H.: Mutation und Modifikation. Med. Welt **1930**, 915.
- PRIGGE, R. u. M. ROTHERMUND: Entgegnung auf die vorstehenden Bemerkungen von Dr. Kroó. Z. Hyg. **108**, 621 (1928).
- QUÉRANGAL DES ESSARTS, J. et DE CARBONNIÈRES: Trois années de vaccination préventive de la tuberculose par le BCG à Brest. Ann. Inst. Pasteur **46**, 169 (1931).
- RAW, N.: An attempt to vaccinate children against tuberculosis. Brit. med. J. **1924**, 102.
 — Immunization against tuberculosis. Brit. med. J. **1925**, 741.
 — The production of immunity of tuberculosis in man and animals. Brit. med. J. **1929**, Nr 3568, 950.
- REICHENBACH, H.: Experimentelle Untersuchungen über die Eintrittswege des Tuberkelbacillus. Z. Hyg. **60**, 446 (1908).
- REYHER: Über die Ausdehnung der Schleimbildung in den Magenepithelien des Menschen vor und nach der Geburt. Jb. Kinderheilk., III. F. **10**, 16 (1904).
- RIST, LÉON, KINDBERG u. J. ROLLAND: Étude sur la réinfection tuberculeuse. Ann. Méd. **1**, 310, 375 (1914).
- RÖMER, P. H.: Spezifische Überempfindlichkeit und Tuberkuloseimmunität. Beitr. Klin. Tbk. **11**, 79 (1908).

- RÖMER, P. H.: Weitere Versuche über Immunität gegen Tuberkulose durch Tuberkulose, zugleich ein Beitrag zur Phthisiogenese. *Beitr. Klin. Tbk.* **13**, 1 (1909).
- Tuberkuloseimmunität, Phthisiogenese und praktische Schwindsuchtsbekämpfung. *Beitr. Klin. Tbk.* **17**, 383 (1910).
- Über Immunität gegen natürliche Infektion mit Tuberkelbacillen. *Beitr. Klin. Tbk.* **22**, 265 (1912).
- RÖMER u. JOSEPH: Die tuberkulöse Reinfektion. *Beitr. Klin. Tbk.* **17**, 287 (1910).
- ROHMER: Diskussionsbemerkung. *Presse méd.* **1928**, 456.
- SAENZ, A.: Sur l'infection tuberculeuse du cobaye par ingestion de bacilles virulents et sur la perméabilité de la muqueuse digestive du cobaye au BCG. *Presse méd.* **1930**, 7.
- Über die Durchlässigkeit der Darmschleimhaut des Meerschweinchens für vollvirulente Tuberkelbacillen und für die Bacillen des BCG-Vaccins. *Z. Tbk.* **56**, 131 (1930).
- Peut-on rendre le BCG virulent par les cultures sur milieu à l'oeuf et l'acide sulfurique selon LOEWENSTEIN-HOHN? *C. r. Soc. Biol. Paris* **106**, 156 (1931).
- Influence du Bacille de PREISZ-NOCARD sur le BCG inoculé en série par la voie péritonéale. *C. r. Soc. Biol. Paris* **106**, 433 (1931).
- SANCTIS MONALDI, T. DE: Ricerche sperimentali sull'azione patogena e suo valore immunizzante nelle cavie. *Riforma med.* **1930 I**, 796.
- Étude sur la colonie S du bacille bilié de CALMETTE et GUÉRIN. *C. r. Soc. Biol. Paris* **105**, 627 (1930).
- SCARZELLA, MARIO: Sulla possibilità di vaccinare con il BCG per via orale bambini che HANNO oltrepassato l'età del neonato. *Riv. Clin. pediatr.* **27**, 731 (1929).
- SCHHEEL, O. R. SCHULTZ-HAUPT u. T. SKAAR: PIRQUET-Untersuchung und BCG-Impfungen in Trysil 1927—1929. *Norsk Mag. Laegevidensk.* **91**, 279 (1930). *Zit. nach Kongreßzbl. inn. Med.* **58**, 803 (1930).
- SCHICK, B.: Die Kindertuberkulose in Amerika. Die Besonderheiten ihres Vorkommens, insbesondere bei der farbigen Bevölkerung Amerikas. Maßnahmen der Bekämpfung. *Handbuch der Kindertuberkulose*, Bd. 2, S. 1537. Berlin: Julius Springer 1930.
- SCHIECK, F.: Über experimentelle Iris- und Chorioidealtuberkulose des Kaninchens. *Dtsch. med. Wschr.* **1911**, 729.
- SCHILLING, CLAUD: Pathologisch-histologische Studien in bezug auf den CALMETTESchen Tuberkelbacillus (BCG). *Virchows Arch.* **278**, 462 (1930).
- SCHNEIDER, ERNST-AUGUST: Über experimentelle Beobachtungen von Allergie und Immunität an demselben tuberkulösen Reinfektionsherd. *Klin. Wschr.* **1929 II**, 2377.
- Über tuberkulöse Reinfektion und deren Beziehungen zu Allergie und Immunität. *Beitr. Klin. Tbk.* **74**, 583 (1930).
- SCHRÖDER, G.: Über Tuberkulose-Immunsierungsversuche beim Meerschweinchen. *Z. Tbk.* **50**, 61 (1928).
- SCHROEDER, E. C. and A. B. CRAWFORD: Studies concerning the CALMETTE-GUÉRIN method of vaccination animals against tuberculosis. *J. amer. vet. med. Assoc.* **74**, 773 (1929).
- SEEMANN, G. u. N. IVANOV: Zur Frage der Pathogenese der experimentellen Infektion mit BCG. *Z. Mikrobiol.* **9**, 58 (1929). *Ref. Kongreßzbl. inn. Med.* **57**, 34 (1930).
- SELIGMANN u. v. GUTFELD: Nachprüfung des LANGERSchen Verfahrens zur Tuberkulose-Schutzimpfung im Tierversuch. *Dtsch. med. Wschr.* **51**, 1064 (1925).
- SELTER, H.: Die Immunitätsverhältnisse bei Meerschweinchentuberkulose. *Z. Hyg.* **95**, 159 (1922).
- Weitere Versuche über künstliche Tuberkuloseimmunisationen. *Z. Hyg.* **98**, 192 (1922).
- Die bisherigen Ergebnisse der Tuberkuloseimmunisationsversuche an Meerschweinchen. *Z. Immun.forschg* **66**, 351 (1930).
- Schlußbemerkung zu der Erwiderung LANGES. *Z. Immun.forschg* **66**, 377 (1930).
- SERGENT, EDM. et H. DUCROS-ROUGEIEF: Vaccination prémunitive antituberculeuse en Algérie par le BCG de novembre 1924 à fin décembre 1928. *Arch. Inst. Pasteur* **7**, 118 (1929)
- SILBERSCHMIDT, Experimentelle Untersuchungen mit BCG (Bacille Calmette-Guérin). *Schweiz. med. Wschr.* **1930**, 1106.
- SOPER, W. B. u. M. DWORSKI: Experimental tuberculous meningitis in rabbits. II. The protective action of heat-killed and living tubercle bacilli. *Amer. Rev. Tbc.* **21**, 209 (1930). *Zit. nach Zbl. Bakter. II* **100**, 156 (1930).
- STERZI, IPPOLITO: I risultati della vaccinazione antituberculosa col metodo CALMETTE a Fiume. *Riv. Pat. e Clin. Tbc.* **4**, 603 (1930).

- TAILLENS: Sur la cuti-réaction à la tuberculine. Presse méd. **1930**, 985.
- TEUTSCHLAENDER, O.: Zur Lehre vom „Antagonismus“ zwischen Tuberkulose und Krebs. (Durch Tuberkuloseinfektion experimentell erzeugte Immunität gegen das Rous-Sarkom.) Z. Krebsforschg **30**, 498 (1930).
- TODA, TADAO: Beitrag zur Abtrennung (Dissoziation) verschiedener Wachstumstypen aus Tuberkelbacillen-Reinkulturen. Z. Hyg. **112**, 463 (1931).
- TROISIER, DEVELAY u. WEISS-ROUDINESCO: Sensibilité à la tuberculine provoquée chez le vieillard par le BCG. Presse méd. **1929**, 137.
- UBICO, E.: La sensibilité à la tuberculine chez les enfants ayant ingéré du vaccin BCG. Presse méd. **1929**, 1692.
- UFFENHEIMER: Experimentelle Untersuchungen über die Durchgängigkeit der Wandungen des Magen-Darmkanals neugeborener Tiere für Bakterien und genuine Eiweißstoffe. Arch. Hyg. **55**, 1 (1906).
- UHLENHUTH, P.: Zur Frage der Schutzimpfung gegen Tuberkulose. Dtsch. med. Wschr. **1930**, 1769.
- u. H. GROSSMANN: Zur Frage der Immunität bei Syphilis mit besonderer Berücksichtigung experimenteller Untersuchungen am Kaninchen. Z. Immun.forschg **55**, 380 (1928).
- u. W. SEIFFERT: Das Verhalten schwachvirulenter Tuberkelbacillen im Tierversuch. Z. Immun.forschg **69**, 187 (1930).
- UNGERMANN: Tuberkuloseantikörper und Tuberkuloseempfindlichkeit. Arb. ksl. Gesdh.amt **48**, 381 (1915).
- VIDAL, J. u. C. LOPEZ: Ätiologie der Tuberkulose und Verhütung durch die CALMETTE-GUÉRINSche Lymphe. Rev. Hig. y San. pec. **19**, 569 (1929). Zit. nach Zbl. Hyg. **23**, 418 (1930).
- VALTIS, J. u. A. SAENZ: Sur la sensibilité à la tuberculine des jeunes cobayes ayant absorbé du bacille bilié de CALMETTE et GUÉRIN. C. r. Soc. Biol. Paris **99**, 1840 (1928).
- — Sur la sensibilité à la tuberculine provoquée par l'ingestion répétée de BCG chez le cobaye. C. r. Soc. Biol. Paris **101**, 271 (1929).
- WALLGREN, ARVID: Intradermal vaccinations with BCG virus. Prelim. note. J. amer. med. Assoc. **91**, 1876 (1928).
- La valeur de l'épreuve à la tuberculine pour apprécier l'effet de la vaccination anti-tuberculeuse suivant le procédé de CALMETTE. Rev. franç. Pédiatr. **5**, 739 (1929).
- Allergie und Tuberkuloseimmunität. Z. Kinderheilk. **49**, 334 (1930).
- WATANABE, YOSHIMASA: A contribution to the biology of CALMETTES „BCG“. Jap. med. World **9**, 177 (1929).
- WEBB, G. u. G. GILBERT: Immunity in tuberculosis. J. amer. med. Assoc. **63**, 1098 (1914).
- WEBB u. WILLIAMS: Immunity production by inoculation of increasing numbers of bacteria beginning with one living organisme. J. med. Res. **20**, 1 (1909).
- — Immunity in tuberculosis. Its production in monkeys and children. J. amer. med. Assoc. **57**, 1431 (1911).
- WESTERGAARD, HARALD: Étude statistique critique des vaccinations au BCG effectuées chez les élèves infirmières de l'hospital Ulleval d'Oslo, par J. HEIMBECK. Presse méd. **1930 I**, 569.
- WETHMAR, R. u. D. BRUNZEMA: Untersuchungen über die Resorption verfütterter Tuberkelbacillen bei neugeborenen und erwachsenen Tieren. Z. Hyg. **112**, 332 (1931).
- WICHNEWSKY, P.: Experimentalversuche mit BCG an kleinen Versuchstieren und Hornvieh. Woprosy Tuberkuloza **1929**, Nr 2/3. Zit. nach Zbl. Bakter. Ref. **98**, 23 (1930).
- WILLIS, H. ST.: Studies on tuberculous infection. Amer. Rev. Tbc. **11**, 427, 439 (1925).
- Studies on immunity to tuberculosis. The waning of cutaneous hypersensitiveness to tuberculin and the relation of tuberculoimmunity to tuberculoallergy. Amer. Rev. Tbc. **17**, 240 (1928).
- WOLFF, G.: Die Schutzimpfung gegen Tuberkulose und die natürliche Durchseuchung im Lichte der Statistik. Dtsch. med. Wschr. **1930**, 1644.
- ZADEK u. M. MEYER: Weitere praktische Ergebnisse mit der Tuberkuloseschutzimpfung nach LANGER. Dtsch. med. Wschr. **1929**, 1630.
- ZINSSER u. TAMINJA: Studies on the antigenic substance of the bacterial cell. J. of exper. Med. **42**, 311 (1925).

V. Die Bakteriologie, Epidemiologie und spezifische Therapie der Pneumokokkeninfektionen des Menschen unter besonderer Berücksichtigung der Pneumonie¹.

Von

M. GUNDEL-Heidelberg.

	Seite
I. Einleitung	133
II. Bakteriologische und immunbiologische Grundlagen der menschlichen Pneumokokkeninfektionen	134
1. Die Stellung der Pneumokokken im System der Streptokokkengruppe . . .	135
2. Die Variabilität der Pneumokokken	139
3. Die Unterscheidung der Pneumokokkentypen	143
4. Die Pneumokokkendiagnose	145
5. Der Nachweis der Pneumokokkenantikörper beim Tier und beim Menschen	151
III. Die Epidemiologie der menschlichen Pneumokokkeninfektionen	154
1. Die bisherigen Ansichten über die Epidemiologie der Pneumonie.	154
2. Die Bedeutung der Pneumokokkentypen für das Verständnis der Epidemiologie der Pneumokokkeninfektionen	156
3. Die Verteilung der Pneumokokkentypen bei Gesunden in der allgemeinen Bevölkerung	157
4. Die Verteilung der Pneumokokkentypen bei Gesunden in der Umgebung Pneumoniekranker	164
5. Die Verteilung der Pneumokokkentypen bei der lobären Pneumonie und bei Empyemen	166
6. Die Pneumokokken als Erreger herdförmiger Lungenentzündungen und ihre Typenverteilung	177
7. Die Typenverteilung der im strömenden Blut, Liquor, Ohreiter, Peritonealexsudat sowie bei Ulcus serpens und Conjunctivitis gefundenen Pneumokokken	187
8. Pathogenese und Epidemiologie der menschlichen Pneumokokkeninfektionen unter besonderer Berücksichtigung der Lungenentzündungen	194
a) Die Bedeutung der Pneumokokkentypen	194
b) Die Bedeutung der Virulenz der Pneumokokken für Epidemiologie und Pathogenese	200
c) Die Bedeutung des Infektionsweges	203
d) Die natürliche und erworbene Immunität in ihren Beziehungen für das Zustandekommen der Erkrankung	206
e) Die Bedeutung des Alters, anderer Erkrankungen, Verletzungen u. a. für das Zustandekommen der verschiedenen menschlichen Pneumokokken-erkrankungen	208
f) Das Zustandekommen der Erkrankung	209
g) Die Bekämpfung der Lungenentzündungen	213

¹ Aus dem Hygienischen Institut der Universität Heidelberg.

	Seite
IV. Die spezifische Therapie der Pneumokokkeninfektionen	215
A. Die Vaccinetherapie der Pneumonie	216
1. Die aktive Immunisierung an Tieren	216
2. Die aktive Immunisierung beim Menschen	222
3. Die Vaccinetherapie der Pneumonie	224
B. Die Serumtherapie der Pneumonie	229
1. Die Technik der Serumherstellung und die Gewinnung der Antikörperlösungen—	229
2. Die Wertbestimmung der Heilsera	234
3. Die therapeutische Anwendung der Pneumokokkenserä sowie der Pneumokokkenantikörperlösungen	238
4. Die Ergebnisse der Serumtherapie	243
Literatur	253

I. Einleitung.

Dank der grundlegenden Arbeiten von NEUFELD und HÄNDEL über die Serumtherapie der Pneumonie, die zu der Feststellung führten, daß verschiedene, immunologisch vollkommen voneinander zu trennende Typen der Pneumokokken zu unterscheiden sind, wurden der Forschung über das Pneumonieproblem Anregungen vermittelt, die bis in die Gegenwart hinein außerordentlich wertvolle Fortschritte in unseren Kenntnissen über die Ätiologie, Pathogenese, Epidemiologie und die spezifische Therapie zu erbringen vermochten. Keineswegs ist aber auf diesem Gebiet die Forschungsarbeit abgeschlossen, viele Teilfragen konnten bisher über das Anfangsstadium noch nicht hinausgetragen werden. Es seien nur die Versuche erwähnt, eine Bekämpfung der Pneumonie durch Schutzimpfungsmaßnahmen durchzuführen. Man denke an die fehlenden oder doch nur mangelhaften Maßnahmen einer spezifischen Therapie der Pneumonien des frühen Kindesalters (in dem die verschiedenen Pneumonieformen die häufigste Todesursache darstellen), an die noch nicht ausreichenden Erfolge der Serumtherapie, besonders die der Typen II und III, sowie der Gruppe IV. Selbst grundlegende bakteriologische Fragen über die Variabilität der Pneumokokken, über die Typenverteilung der Pneumokokken bei den meisten menschlichen Infektionen, wie Herdpneumonien, Peritonitis, Bronchitis, Conjunctivitis u. a. harren noch endgültiger Lösung. Es mag vermessen erscheinen, der 1928 aus der so berufenen Feder von NEUFELD zusammen mit SCHNITZER erschienenen Monographie über „Pneumokokken“ nach relativ kurzer Zeit eine zusammenfassende Darstellung über die Pneumoniefrage folgen zu lassen. Eigene umfangreiche bakteriologische, epidemiologische und serologische Untersuchungen gaben jedoch die Anregung, drei allerdings wichtigste Teilfragen aus dem Pneumokokkenproblem herauszunehmen und diese einer systematischen, die gesamte Weltliteratur berücksichtigenden Bearbeitung zu unterziehen. Es sind dies die Bakteriologie der Pneumokokkeninfektionen mit Einschluß der wichtigeren immunbiologischen Untersuchungen, die Epidemiologie und Pathogenese der menschlichen Pneumokokkenerkrankungen unter besonderer Berücksichtigung der Lungenentzündungen, sowie die Fragen der spezifischen Therapie der Pneumonien. Hier konnte natürlich ein Handbuchartikel niemals erschöpfend sein. Unsere Darstellung baut aber auf der vorzüglichen Monographie von NEUFELD und SCHNITZER auf; auch unser Referat kann vielfach Probleme nur streifen,

wenn es sich auch bemüht, den den Hygieniker und Bakteriologen speziell interessierenden Fragenkomplex so vollständig wie möglich zu beschreiben¹.

Wie eben betont, harren noch viele Fragen des Pneumonieproblems trotz intensivster Forschungsarbeit endgültiger Lösung. Darum mag die Einleitung willkommener Anlaß sein, zu intensiverer Beschäftigung mit der Pneumoniefrage aufzufordern, ist doch die Pneumonie als Todesursache längst nicht in dem Maße gewürdigt, wie es der Höhe ihrer Morbiditäts- und Letalitätsziffern entspricht. Die Pneumonie weist im Gegensatz zu fast allen Infektionskrankheiten mit steigender Kultur und Besserung der hygienischen Situation keinen wesentlichen Rückgang auf. Während beispielsweise die Lungentuberkulose dank intensiver Bekämpfungsmaßnahmen in den letzten Jahrzehnten stark herabgedrückt werden konnte, ist die Sterblichkeit an Lungenentzündung in einzelnen Jahren bereits höher als die der Lungentuberkulose. Man sollte darum nicht vergessen, daß im Interesse der öffentlichen Gesundheitspflege die Bekämpfung der Lungenentzündung heute mindestens ebenso nötig ist wie die der Lungentuberkulose (H. LEHMANN). Zweifellos liegen jedoch die Verhältnisse bei der Pneumonie viel schwieriger als bei vielen anderen Infektionskrankheiten, besonders auch der Tuberkulose. Schon eine oberflächliche Betrachtung der statistischen Daten zeigt die Verschiedenheiten in der Altersverteilung, sie zeigt, daß die extremen Lebensalter am höchsten an der Sterblichkeit beteiligt sind. Die Erklärung liegt im wesentlichen in dem beträchtlichen Anteil der Herd- oder Bronchopneumonien an der Todesursache „Lungenentzündung“ begründet. So zeigt beispielsweise H. LEHMANN, daß die Zahlen der Sterblichkeit an Bronchopneumonien in Dänemark über 4mal so hoch sind als die der croupösen oder lobären Pneumonie. Da die Pathogenese und auch die Ätiologie der lobären und der Herdpneumonie, wie wir in eingehenden Darlegungen zu zeigen haben werden, sehr verschieden sind, wird auch die Verschiedenheit der Bekämpfungsmaßnahmen verständlich. Ein optimistischer Standpunkt ist nach dem heutigen Stande der Wissenschaft vorläufig überhaupt nur für die lobäre Pneumonie gerechtfertigt (vgl. S. 213). Eine wirksame Zurückdrängung der Pneumonie als Krankheits- und Todesursache allein durch Verbesserung sozial-hygienischer Zustände, wie H. LEHMANN es will, geht jedoch von irrtümlichen Voraussetzungen aus. Wir haben allen Grund zu der Annahme und Hoffnung, daß der Bakteriologie und Serologie die entscheidende Rolle zufallen wird. Die Bedeutung der hygienischen Situation wird bei unserem Kampf gegen die Pneumonie naturgemäß von keiner Seite unterschätzt.

II. Bakteriologische und immunbiologische Grundlagen der menschlichen Pneumokokkeninfektionen.

Unter Hinweis auf die zahlreichen ausführlichen Darstellungen über die Morphologie und Biologie der Pneumokokken in den einschlägigen Lehrbüchern, sowie besonders auf die eingehende Darstellung von NEUFELD und SCHNITZER

¹ Die ursprünglich von mir in Aussicht genommene und vorbereitete Darstellung der Immunitätsverhältnisse sowie eines besonderen Abschnitts „Immunbiologische Betrachtungen zum Problem der Heilung der Pneumonie“ konnten leider aus äußeren Gründen keine Berücksichtigung finden. Es muß darum auf die einschlägigen Ausführungen in den verschiedenen Abschnitten verwiesen werden.

in der dritten Auflage des Handbuches der pathogenen Mikroorganismen erscheint es mir überflüssig, die morphologischen und kulturellen Bedingungen des Pneumokokkennachweises zu schildern. Auch die fermentativen Leistungen, das Verhalten der Pneumokokken gegen Galle, gallensaure Salze, Seifen und Fettsäuren, sowie die Pathogenität für die verschiedensten Versuchstiere sollen nicht zur Darstellung gebracht werden. Es sei hier auf die Ausführungen von NEUFELD und SCHNITZER verwiesen, die dem heutigen Stande der Wissenschaft völlig gerecht werden. Einige neuere Literaturangaben, die nicht mehr von diesen Autoren berücksichtigt werden konnten, haben in dem Literaturverzeichnis Aufnahme gefunden. Wie aus dem Titel dieses Abschnittes hervorgeht, sollen nur bakteriologische Grundlagen gebracht werden, worunter ich verstanden wissen will die Stellung der Pneumokokken im System der Streptokokkengruppe unter Einschluß der Fragen der Differentialdiagnose und der Variabilität, die Pneumokokkentypen, ihre Unterscheidung und ihre Diagnose am Patienten, sowie den Nachweis der Pneumokokkenantikörper beim Tier und beim Menschen.

1. Die Stellung der Pneumokokken im System der Streptokokkengruppe.

Frisch aus akuten Krankheitsprozessen des Menschen gezüchtete und im Tierversuch an der weißen Maus virulente Keime sind im allgemeinen auf Grund ihrer charakteristischen morphologischen und kulturellen Merkmale als Pneumokokken unschwer zu diagnostizieren. Das morphologische und kulturelle Bild muß für die Diagnose zweckmäßigerweise ergänzt werden durch die Galle- und Optochinprobe. *Keinesfalls darf man sich mit der Kultur allein begnügen, in jedem Falle ist der Tierversuch für die Diagnosestellung heranzuziehen.* Mit diesen Methoden gelangt man im allgemeinen genügend schnell zu einem die praktischen Erfordernisse befriedigenden Ergebnis. Aber *nur* durch Heranziehung *aller* dieser Untersuchungsmethoden fällt die Unterscheidung von anderen Mikroorganismen leichter. Unter bestimmten Voraussetzungen, die keineswegs selten gegeben sind, kann jedoch die Differentialdiagnose auf größte Schwierigkeiten stoßen (vgl. S. 142). Selbst in Prozessen, bei denen man an der Pneumokokkenätiologie auf Grund des direkten mikroskopischen Bildes keinen Zweifel zu äußern wagt, wie z. B. bei der Conjunctivitis, konnten genauere mikrobiologische Untersuchungen der gezüchteten Keime zeigen, daß die „Erreger“ keine echten Pneumokokken waren (GUNDEL und LOBECK). Schon aus dieser Beobachtung resultiert die Notwendigkeit, stets in eine systematische Prüfung aller eben genannten Merkmale einzutreten, um vor allem auch eine Abgrenzung gegenüber den verschiedensten Streptokokkentypen zu erreichen. Die bewährten Methoden der Pneumokokkendiagnose seien in kurzen Strichen gezeichnet, wie folgt:

a) Das *morphologische Bild* zeigt die Kerzenflammenformen der Pneumokokken meist in Diplolagerung und das Kapselbildungsvermögen dieser Keime in den menschlichen Sekreten sowie im Tierversuch.

b) *Kulturell* wachsen die Pneumokokken auf Blutagar als flache, ziemlich üppige, schwärzliche Kolonien mit olivgrüner Verfärbung des Nährsubstrats. In Bouillon vermehren sie sich unter ganz geringer Trübung der Flüssigkeitssäule, in Serumbouillon zeigt sich deutliche diffuse Trübung. Der Typ III der Pneumokokken *kann* als *Pneumococcus mucosus* unter Ausbildung einer reichlichen grauschwärzlichen Schleimmasse wachsen.

c) Für die Differentialdiagnose sind die hohe Empfindlichkeit der Pneumokokken gegenüber dem *Optochin* (Äthylhydrocuprein) durch Ausführung des Reagensglasversuches, sowie die Auflösung der Pneumokokken durch *Galle* und gallensaure Salze die wichtigsten Reaktionen, während die Inulinvergärung nicht als ein regelmäßiges Merkmal bezeichnet werden kann.

d) Obwohl der Tierversuch meist bereits bei der praktischen Diagnose durchgeführt wird (oder wenigstens durchgeführt werden sollte), ist als weitere charakteristische Eigenschaft die hohe Tierpathogenität der *echten* Pneumokokken für Mäuse zu bezeichnen.

Jedoch trotz Anwendung dieser genannten Verfahren und trotz Mitverwendung einer großen Reihe weiterer Nährböden und Verfahren, auf die hier nicht weiter eingegangen werden soll, stößt keineswegs selten eine Abtrennung der Pneumokokken von den Streptokokken auf größere, gelegentlich unüberwindliche Schwierigkeiten! Zunächst einmal müssen zwei große Gruppen von Pneumokokken unterschieden werden, und zwar die echten Pneumokokken, die die Bedingungen der eben aufgeführten Punkte a—d erfüllen, und die avirulenten Pneumokokken. Die erstgenannte Gruppe stellt die „Erreger“ der lobären Pneumonie, sowie der meisten anderen menschlichen Pneumokokkeninfektionen. Die (zweite) Gruppe der avirulenten Pneumokokken ist in zwei Untergruppen aufzuteilen, nämlich in die avirulenten, gallelöslichen, optochinempfindlichen und in die avirulenten, galleunlöslichen, sowie optochinunempfindlichen. Diese beiden Untergruppen sind morphologisch und durch ihr Verhalten auf Blutagar und in Bouillon nicht voneinander zu unterscheiden. Es bliebe also allein die Galle- und Optochinprobe übrig. Meines Erachtens kann aber auch noch das Verhalten in Lackmusmilch nach HEIM, sowie in der Galle-Milchzucker-Lackmusbouillon nach GUNDEL herangezogen werden; beide Nährböden eignen sich gut für die Differentialdiagnose (vgl. Tab. 1 u. 2 [M. GUNDEL]).

Die Keime der zweiten Untergruppe — die *pneumokokkenähnlichen*, s. Tab. 1 (Nr. 3) und 2 (Nr. 4) — findet man relativ häufig bei der kulturellen Untersuchung von Sputum. Man muß sich weiterhin stets des fast regelmäßigen Auftretens der Mundstreptokokken (M. GUNDEL, vgl. Tab. 1 und 2, sowie S. 139) bewußt bleiben, um sich vor Fehldiagnosen zu bewahren. Die heute übliche Heranziehung des Tierversuchs an der weißen Maus für die Pneumokokkendiagnose schützt uns vor vielen Irrtümern, da wenigstens die virulenten Pneumokokken durch diese Methode ziemlich sicher nachgewiesen werden können (Kapselbildung!). Es wäre daher an der Zeit, diese Methode als *obligatorische* Standardmethode in allen bakteriologischen Laboratorien zur Einführung zu bringen, da nur durch Benutzung *einer* Methode vergleichbares und wissenschaftlich verwertbares Material erhalten werden kann. Da durch den Tierversuch eine Diagnose jener avirulenten Pneumokokken und Mundstreptokokken nicht möglich, ihr Vorkommen in jedem Sputum, überhaupt in jeder Mundhöhle sehr zahlreich ist, handelt es sich letzten Endes auch um eine relativ unwichtige Frage, solange wir diesen Keimen keine pathogene Rolle zuzuschreiben vermögen. Etwas anders wird es allerdings, wenn wir diese Keime beispielsweise aus entzündlichen Prozessen in Leichenlungen (vgl. S. 186) und aus Abstrichen von Conjunctivitiden züchten (M. GUNDEL). Hier ist naturgemäß die Frage nach einer pathogenen Bedeutung nicht immer leicht zu beantworten. Meines Erachtens ist diese Frage bei entzündlichen Prozessen der Conjunctiva zu

bejahren, da hier offenbar außerordentlich schwach pathogene Keime bereits krankmachende Wirkungen entfalten können. Auch in beginnenden Prozessen in Leichenlungen habe ich diese Keime gleichfalls wiederholt finden können. An diesen Stellen gelingt es, nicht nur avirulente, galleunlösliche und optochin-unempfindliche, sondern ziemlich gleichhäufig auch virulente, galleunlösliche

Tabelle 1. Versuch einer Einteilung der Pneumo-Streptokokkengruppe.

Bacterium	Morphol.	Blutagar	Pathog.	Galle	Optochin	GMLB	LMilch	Äscul.	Serologische Differenz
1. Pneumococcus	Lanzettformen	flach schwärzlich	+!	+	+	—	rot +	—	+
2. Pneumococcus	Lanzettformen	flach schwärzlich	+!	+	+	—	rot +	—	IV
3. Pneumokokkenähnliche	Lanzettkokken	flach schwärzlich	—!	(+)	(+)	—	rot +	—	—
4. Mundstreptokokken	Pleomorphe Diplostreptokokken	vergrünend, weißliches Zentrum	meist —	—	—	+ B	weiß (rot) +	—	—
5. Enterokokken Typ A.	Pleomorphe Diplostreptokokken	sehr zart schwärzlich	—	—	—	+ (T)	weiß (rot) +	—	—
6. Enterokokken Typ B.	Pleomorphe Diplolanzettkokken	weißlich mit schwarzem Rand	— (+)	—	—	T BB	weiß (rot) +	+	—
7. Milchstreptokokken	Pleomorphe Diplolanzettkokken	weißlich mit schwarzem Rand	— (+)	—	—	T BB	weiß (rot) +	+	—
8. Strept. viridans	zarte Kettenkugeln 4—6 Glieder	sehr zart, vergrünend schwärzlich	—	—	—	—	— (rosa)	—	—
9. Strept. pyogenes hämolyticus	Kugeln in Ketten	weißlich mit Hämolyse	+ (—)	—	—	—	— (rosa)	—	—

Bemerkungen zu vorstehender Aufstellung:

Pathog. = Pathogenität an der weißen Maus bei intraperitonealer Einverleibung: + Tod des Versuchstieres, — Tier bleibt am Leben. Galle = Versuch im hängenden Tropfen: + Auflösung der Keime, — keine Auflösung. Optochin = Reagensglasversuch als Entwicklungshemmungsversuch mit 24stündiger Bebrütung in den Konzentrationen von 1:50000 bis 1:2000000 von Optochin: + Abtötung (der Pneumokokken bereits bei 1:500000), — keine Abtötung. GMLB = Galle-Milchzucker-Lackmus-Bouillon (GÜNDEL [10% Galle, 3% Milchzucker, 7% Lackmuslösung in gewöhnlicher Fleischwasserbouillon]): — kein Wachstum, Wachstum: + Rötung, ++ starke Rötung, B Bodensatz, BB starker weißlicher Bodensatz, T stärkere Trübung bei intensivem Wachstum. L Milch = Lackmilmilch nach HEIM: Verhalten nach 24stündiger Bebrütung: rot schneller Umschlag von hellblau in rot, rosa beginnender Umschlag in rosa, weiß sehr schneller Umschlag in weiß unter Ausbildung eines meist zarten roten Ringes an der Oberfläche, + Gerinnung nach meist 24 Stunden. Äscul. = flüssiger Äsculinnährboden (vgl. K. MEYER u. a.), — unverändert, + Schwärzung nach meist 24 Stunden, serologische Differenz. = typenspezifische Differenzierung durch Immunsere. (...) = in Ausnahmefällen ist das in Klammern gesetzte Verhalten zu beobachten.

und optochinunempfindliche Keime zu züchten. Wir haben es offenbar mit Keimen zu tun, die Übergangsformen darstellen zwischen den echten Pneumokokken und den vergrünenden Streptokokken oder Mundstreptokokken. An einem Ende der Reihe steht wohl der echte, tiervirulente, gallelösliche und optochinunempfindliche Pneumococcus und am anderen Ende der Reihe befindet sich der avirulente, galleunlösliche, optochinunempfindliche, pleomorphe Diplostreptococcus, der nur noch vereinzelt lanzettähnliche Gestalt zeigt. Ich möchte versuchen, die Stellung der Pneumokokken im System der Streptokokkengruppe in der vorhergehenden Tabelle 1 einigermaßen übersichtlich zur Darstellung zu bringen. Zur Erleichterung der Differentialdiagnose sind auch alle anderen aerob wachsenden Streptokokken in dem Schema aufgeführt, aus dem hervorgeht, daß die Pneumokokkengruppe unter Einschluß der Mundstreptokokken (bei letzteren unter besonderer Berücksichtigung der Herkunft) sich leicht von allen anderen Streptokokkentypen unterscheiden läßt. Unter sich mag eine Differenzierung nach vorstehender Aufstellung schwierig erscheinen. Und doch läßt sie sich durchführen, wenn wir die Aufteilung dieser Gruppe noch erweitern. Ich möchte diesen Versuch erstmalig in der folgenden Tabelle 2 unternehmen:

Tabelle 2.

Bacterium	Morphologie	Pathogenität	Galleprobe	Lackmusmilch	Serologische Differenz
1. der <i>echte</i> Pneumococcus	Diplolanzettformen	positiv (Kapsel +)	Auflösung	Rötung Gerinnung	+ I, II, III
2. der <i>echte</i> Pneumococcus	Diplolanzettformen	positiv (Kapsel +)	Auflösung	Rötung Gerinnung	vorläufig — IV oder X
3. der <i>avirulente</i> Pneumococcus	Diplolanzettformen	negativ	Auflösung	Rötung Gerinnung	—
4. der pneumokokken-ähnliche	Diplolanzettformen	negativ	keine Auflösung	Rötung Gerinnung	—
5. der <i>virulente</i> Mundstreptococcus	<i>pleomorph</i> vereinzelt Lanzettformen	positiv (Kapsel 0!)	keine Auflösung	Umschlag in weiß, selten in rot, Gerinnung	—
6. der <i>avirulente</i> Mundstreptococcus	<i>pleomorph</i> vereinzelt Lanzettformen	negativ	keine Auflösung	Umschlag in weiß, selten in rot, Gerinnung	—

Es ist aus dieser Aufstellung 2 ersichtlich, daß jede dieser 6 Untergruppen sich von jeder anderen in mindestens einer wichtigen Eigenschaft unterscheidet. Wir haben auf die Optochinprobe verzichten können, da sie der Galleprobe entsprechend ausfällt. Auf die Inulinvergärung konnte in Übereinstimmung mit NEUFELD und SCHNITZER, sowie WHITTLE verzichtet werden, da sie bei allen 6 positiv ausfallen *kann und kein konstantes* Merkmal des echten Pneumococcus ist. Statt der Galleprobe kann auch die einfacher durchführbare, wenn auch erst nach 24stündiger Bebrütung ablesbare Galle-Milchzucker-Lackmusbouillon nach GUNDEL gewählt werden. Die Übergänge von einer zur anderen

Untergruppe zeigt besonders schön das Verhalten der Stämme in der Lackmuspilch nach HEIM. Bei den Pneumokokken ganz einheitlich verändern die Mundstreptokokken den Nährboden im allgemeinen wie Milch- und Entero kokken. Jedoch beobachtet man gelegentlich auch Stämme, die sich durch die Rötung des Substrats wie Pneumokokken verhalten. Von diesen können sie aber durch die Morphologie und durch die Galleprobe, von den pneumokokkenähnlichen allein durch die Morphologie unterschieden werden. Nochmals sei besonders erwähnt, daß das Vorkommen der pneumokokkenähnlichen Keime (Sputum, Lungen) nicht zu bezweifeln ist, vielleicht kann für diese Untergruppe noch eine bessere Bezeichnung gefunden werden.

Unter kritischer Berücksichtigung der Pneumokokkenliteratur glaube ich zu der Annahme berechtigt zu sein, daß das von mir soeben beschriebene Schema einen Einteilungsversuch darstellt, der ein Weiterarbeiten unter Ausschaltung vieler Mißverständnisse ermöglicht. Nach diesem Schema wäre auch eine Differenzierung zwischen avirulenten Pneumokokken im allgemeinen und grünwachsenden Streptokokken möglich, die noch von NEUFELD und SCHNITZER kürzlich als unmöglich bezeichnet wurde. Ein genetischer Zusammenhang zwischen allen diesen Keimen kann nicht bestritten werden. Deutungen, inwieweit diese zweifellos vorhandenen verwandtschaftlichen Beziehungen ein Ineinanderübergehen dieser Keime wahrscheinlich machen, hängen vorläufig noch von der Einstellung des einzelnen Forschers zum Variabilitätsproblem ab.

2. Die Variabilität der Pneumokokken.

Auf die bekannten Studien von KRUSE und PANSINI geht die wohl allgemein anerkannte Ansicht zurück, daß Pneumokokken und Streptokokken einer gemeinsamen Wurzel entstammen. Auch die beiden vorstehend aufgeführten Tabellen 1 und 2 weisen auf die nahen verwandtschaftlichen Beziehungen dieser Keime hin. Umfangreiches, experimentell gewonnenes Material konnte in mühevollen Untersuchungen des letzten Jahrzehnts, ausgehend von gelegentlichen Beobachtungen, gesammelt werden, um die engen Beziehungen erneut zu beweisen. Von den ersten Beobachtungen NEUFELDS bis zu den interessanten Versuchen REIMANNs u. a. liegen eine große Zahl mehr oder minder exakter Versuche vieler Autoren aus den verschiedensten Laboratorien vor. Die Befunde von NEUFELD, SCHIEMANN, CHRISTENSEN, KILLIAN, SCHNABEL und KASARNOWSKY, E. ROSENOW, RAKIETEN u. a. sind bereits geeignet, die Neigung zur Variabilität der Pneumokokken zu beweisen und den Verlust charakteristischer Eigenschaften unter bestimmten äußeren Verhältnissen als möglich erscheinen zu lassen. Man ist in der Lage, Modifikationen zu erhalten, die sich mehr oder minder leicht oder gar nicht in die Ausgangsformen zurückbilden lassen; man spricht von leicht reversiblen, schwer reversiblen und irreversiblen Modifikationen. Die beiden erstgenannten Formen kann man bereits durch längere Fortzüchtung außerhalb des tierischen Organismus erhalten, die irreversiblen nur durch sehr eingreifende Prozeduren.

GRIFFITH beschrieb auch bei Pneumokokken das Vorkommen von R-Formen (Rough = rau) im Gegensatz zu den gewöhnlichen S-Formen (Smooth = zart, glatt). FRIEL und STRYKER beobachteten den Übergang von Pneumokokken der Typen I und II bei längerer Züchtung in 10% homologer Immunsorum-

bouillon in avirulente inagglutinable Pneumokokken. Diese Versuche wurden von AMOSS, sowie REIMANN mit besserer Methodik (Einzellkultur!) weiter ausgebaut. Danach zeigen in Galle- oder Immunerumbouillon gezüchtete Pneumokokken deutliche Virulenzeinbuße und Verlust ihrer Typenspezifität. Unter besonderen Voraussetzungen (z. B. Verwendung von R-Formen) gelingt es, irreversible Modifikationen zu erhalten. Anderen Autoren, so FELTON und DOUGHERTY, sowie LEVINTHAL, ist es gelungen, aus derartigen Kulturen wieder virulente herzustellen. Besonders LEVINTHAL konnte mit einem degradierten Stamm unter Heranziehung des Einzellkulturverfahrens den Beweis erbringen, daß der nicht mehr typspezifische, avirulent gewordene, also S-freie P-Kern des Pneumococcus nach AVERY noch die Potenz einer Neubildung der S-Substanz besitzen kann und damit über die Fähigkeit verfügt, in den virulenten Ausgangsstamm zurückzuschlagen.

Die Annahme, daß es sich bei derartigen degradierten Stämmen um Viridansstreptokokken, vielleicht sogar um Verunreinigungen bei der Verwendung von Hefe (Einwand von HEIM) handeln könne, wird energisch von REIMANN bestritten. Die Keime verhalten sich in Bestätigung der Angaben MORGENROTHS und seiner Mitarbeiter, die das Auftreten der gleichen Varianten ebenfalls in Pneumokokkenkulturen nach Zusatz von Optochinhefe, Optochin oder Hefe beobachteten, wie Pneumokokken bezüglich der Leichtigkeit ihrer Autolyse, sowie auf Grund ihrer serologischen Eigenschaften. Gewisse Ähnlichkeiten sind mit dem Vorhandensein rassenspezifischer Substanzen in den Viridansstämmen neben den, Viridansstreptokokken und Pneumokokken gemeinsamem Antigen zu erklären. Besonders interessant sind im Anschluß hieran die Untersuchungen von R. AMZEL, die die Wirkung des Optochins auf den Pneumococcus während der Pneumonie studierte. So wurde Empyemeiter vor und nach jeder Optochininjektion untersucht. Nach der ersten Optochininjektion traten innerhalb der S-Kulturen R-Kolonien auf. Nur bei nichtbehandelten Kranken erhält man ausschließlich die „glatten“ Formen, unter dem Einfluß der Optochinbehandlung ist ein Übergang in „rauhe“ Kolonien zu beobachten, nach der zweiten oder dritten Optochininjektion wird der Eiter steril.

Von besonderem Interesse ist nun die Beantwortung jener Frage, ob die in alten Pneumokokkenkulturen auftretenden avirulenten R-Formen auch im Organismus entstehen. REIMANN legte bei Hunden, Kaninchen und Meerschweinchen mit Pneumokokken infizierte Agardepots an und entnahm von Zeit zu Zeit Proben. Gegenüber einem negativen Ausfall dieser Versuche bei Hunden und Kaninchen traten beim Meerschweinchen vom 5. Tage ab einzelne R-Kolonien auf. Bei diesem Auftreten von Varianten spielen offenbar spezifische Antikörper keine Rolle, da Unterschiede bei Versuchen mit normalen und immunisierten Tieren nicht erkennbar waren.

Weitere Untersuchungen berücksichtigten die Typenzugehörigkeit der Pneumokokkenstämme; das wichtigste hierüber sei bereits in diesem Abschnitt erwähnt. Die nach den bereits gestreiften Untersuchungen von STRYKER, GRIFFITH, AMOSS und REIMANN durch Züchtung echter Pneumokokken in immenserumhaltiger Bouillon zu beobachtende Virulenzeinbuße und der Verlust jener Fähigkeit, die typenspezifische S-Substanz auszuschcheiden, konnte von KIMURA, SUKNEFF und H. MEYER bestätigt werden. Besonders DAWSON und AVERY gelang es, bei R-Pneumokokkenstämmen, die reine Linien darstellten

und die von S-Stämmen der Typen II und III abstammten, durch Mäusepassage oder durch Züchtung in Kaninchen-R-Pneumokokkenantiserum Rückkehr zur S-Form zu erzielen. Mit dieser Rückkehr zur S-Form kann einhergehen Wiedererlangung der Kapsel, der Virulenz, sowie der Fähigkeit, die typenspezifische Substanz zu bilden. In der Mehrzahl der Fälle gelingt es nach DAWSON, die avirulente R-Form der Pneumokokken sowohl bei Massen- als auch bei Einzellkulturen in die virulente S-Form überzuführen. Besonders leicht gelingt dies bei den Typen II und III, schwieriger bei dem Typus I. Der Rückschlag erfolgt stets in den Typus der S-Form, aus dem die R-Form hervorgegangen war. Die Rückbildung rauher in glatte Kolonien unter Wiedergewinnung der Virulenz gelingt nach GRIFFITH selbst bei alten Laboratoriumskulturen dann nicht schwer, wenn große Bakterienmengen Mäusen subcutan injiziert werden. Noch sicherer wird die Umwandlung erreicht bei subcutaner Injektion der Maus mit kleinen Mengen der lebenden avirulenten, rauhen Kultur zusammen mit dem durch Hitze abgetöteten Zentrifugensediment großer Mengen virulenter glatter Kultur. Hierbei ist besonders wichtig jenes Ergebnis, daß gelegentlich der aus der rauhen Kultur im Tierversuch gewonnene glatte Passagestamm nicht mehr dem ursprünglichen Typ angehört, sondern daß er den Typ der miteingespritzten abgetöteten Kultur angenommen hat, wobei selbstverständlich sorgfältige Kontrollen die tatsächlich erfolgte Abtötung der eingespritzten glatten Kultur ergeben hatten. So glückte es dann auch nur ausnahmsweise, die lebende rauhe II-Kultur durch Mitinjektion abgetöteter rauher I-Kultur in den glatten II-Typus umzuwandeln. Diese bemerkenswerten Ergebnisse von GRIFFITH wurden durch Untersuchungen von NEUFELD und LEVINTHAL bestätigt. Über die Nachuntersuchungen dieser Autoren hinaus ist wichtig die von ihnen angegebene Methode, in Bouillonröhrchen mit Zusatz von Kaninchennie und -leber bei Aufbewahrung bei 37° die Umwandlung von Pneumokokken zu studieren. Sie beobachteten in diesen Substraten vom 3. Tage ab eine Umwandlung eingesäter virulenter I-Pneumokokken in avirulente R-Formen. Weitere Bestätigungen der kurz aufgeführten Untersuchungsbefunde liegen vor von KIMURA, SUKNEFF und H. MEYER. Diese Autoren beobachteten nicht immer die durch völligen Verlust der S-Substanz gekennzeichneten R-Formen, sondern noch daneben verschiedene andere Varianten mit abweichenden Eigenschaften.

Weitere Eigentümlichkeiten bemerkte REIMANN (3,4), der bei Fortzüchtung der R-Formen eines Pneumokokkenstammes I in I-Serum das Auftreten von Kolonien feststellen konnte, die morphologisch den S-Formen glichen, für Mäuse jedoch avirulent waren und sich serologisch wie die R-Form verhielten. Auch bei Versuchen in vivo erhielt er diese Formen, die genau wie die R-Formen nur ganz ausnahmsweise bei der Mauspassage in die S-Form zurückschlügen. Die wichtigen Befunde von GRIFFITH und auch eigene (M. GUNDEL) bestätigt und ergänzt DAWSON (1,2) in umfangreichen und sehr sorgfältigen Untersuchungen, die DAWSON in einer weiteren Arbeit mit SIA noch einmal kurz zusammenstellt. Vor allem ist nochmals festzustellen, daß die Umwandlung der R- in die S-Formen durch subcutane Einspritzung größerer Mengen lebender Pneumokokken-R-Kultur ebenso gelingt wie durch gleichzeitige Injektion kleiner Mengen lebender R-Kultur mit größeren Mengen hitzegetöteter S-Kultur. (Alle Versuche in vitro zur R-S-Umwandlung mit Bakterienvaccinen blieben hingegen ohne Erfolg.) Auch der Übergang typenspezifischer S-Formen über eine R-Zwischenform in

einen heterologen, nicht entsprechenden S-Formtyp wurde in Übereinstimmung mit GRIFFITH festgestellt. So konnte die Einzellkultur eines R-Stammes, der von einem Pneumokokkentyp S II abstammte, übergeführt werden sowohl in einen Typ S III als auch in einen Typ S I und in die Gruppe S IV.

Aus den bisher vorliegenden, kurz zur Darstellung gebrachten Forschungsergebnissen über die Variabilität der Pneumokokken geht hervor, daß eine *endgültige* und eindeutige Klärung aller Einzelheiten der immer noch strittigen Frage einer Umwandlung von „*Pneumokokken*“ in „*Streptokokken*“ und *umgekehrt keineswegs bereits erreicht ist!*

Letzten Endes haben alle Untersuchungen über die Variabilität der Pneumokokken die Beantwortung zweier Fragen zum Ziel: Können saprophytäre, avirulente und galleunlösliche „Pneumokokken“ eine maximale Virulenzsteigerung erfahren, die sie zu infektionstüchtigen Krankheitserregern macht? Und: geht der Heilungsprozeß bei den menschlichen Pneumokokkeninfektionen in der Weise vor sich, daß eine Umwandlung der virulenten Keime in avirulente erfolgt, die ihrerseits der Phagocytose erliegen? Es ist bis heute nicht möglich, diese beiden Fragen mit Sicherheit in bejahendem Sinne zu beantworten. Die große Mehrzahl der anerkannten Versuche zeigt, daß es experimentell nahezu unmöglich ist, die Umwandlung der S-Pneumokokken über die R-Formen hinauszuführen! Abgesehen von vereinzelt Beobachtungen von KIMURA, SUKNEFF und H. MEYER sowie von LEVINTHAL sind die R-Formen der Pneumokokken nach REIMANN als gallelöslich anzusehen (wodurch sie noch der engeren Pneumokokkengruppe angehören). Beobachtungen über Änderungen des serologischen Typus liegen vor von ROSENOW, CHRISTENSEN, E. K. WOLFF, BERGER und ENGELMANN sowie besonders von REIMANN, DAWSON, GRIFFITH u. a. Sie konnten zwar nur durch sehr eingreifende komplizierte Prozeduren gewonnen werden, sie zeigen allerdings, daß die Variabilität des Pneumococcus auch die serologische Typenzugehörigkeit mit einschließt. In praktischer Hinsicht muß aber betont werden, daß Änderungen des Typus bei Pneumokokkeninfektionen trotz emsigen Forschens nicht beobachtet werden konnten. Ferner ist immer wieder zu berücksichtigen — und mahnt zur Vorsicht —, daß im allgemeinen R-Formen im menschlichen Sputum, auch nicht im Auswurf von Rekonvaleszenten, nicht gefunden werden. Nur PAUL weist auf die Möglichkeit ihres Vorkommens hin.

Das experimentelle Studium der Variabilität der Pneumokokken vermochte danach bisher nur die R-S-Umwandlungen zu zeigen. Einen sehr interessanten Einblick erbringen die soeben von A. GRUMBACH (2) veröffentlichten Studien über Dissoziationserscheinungen an Pneumokokken, auf die nicht mehr näher eingegangen werden kann, die aber nach GRUMBACH'S Ansicht geeignet erscheinen, „an der Auffassung von der Artspezifität der Pneumokokken festzuhalten“. Es sei darauf hingewiesen, daß man in der menschlichen Lunge, besonders in beginnenden Entzündungsprozessen, zwar keine R-Formen, wohl aber avirulente, galleunlösliche Lanzettkokken sowie Mundstreptokokken züchten kann (vgl. S. 186). Diese Keime stammen sicherlich aus der Mundhöhle und sind auf dem Wege einer Autoinfektion in die Lungen gelangt. Die Vermutung liegt nahe, daß aus diesen Keimen Pneumokokken (der Gruppe IV) entstehen können, da es mir bisher nur gelang, sie aus beginnenden, niemals aus voll entwickelten Entzündungsprozessen zu züchten. Ein Beweis für diese Umwandlung läßt sich aber aus den bisher vorliegenden Befunden ebensowenig ableiten wie aus der

großen Mehrzahl aller experimentell gewonnenen Resultate. Nur für die Gruppe IV der Pneumokokken lassen sich überhaupt bisher derartige einigermaßen begründete Vermutungen aussprechen¹. Die fixen Typen hingegen sind durch den Besitz ihrer Typenspezifität von der Gruppe IV abzutrennen. Der Besitz ihres Hauptantigens sowie vielleicht selbst rudimentärer Anlagen eines typenfremden Kohlehydrates (GRIFFITH) unterscheidet sie maßgeblich von saprophytischen und IV-Pneumokokken. Aus den serologischen Studien von REIMANN geht einwandfrei hervor, daß die Varianten der 3 Typen, die sich serologisch untereinander völlig identisch verhielten, einem virulenten Stamm minus dem typenspezifischen Kohlehydrat entsprechen, was ja mit dem Verlust der Kapselbildung im Einklang steht. Man berücksichtigt ferner, daß Typumwandlungen von R-Formen nur bei Zusatz (abgetöteter) S-Formen möglich waren und daß bisher IV-Pneumokokken nicht in fixe Typen umgewandelt werden konnten. Die bedeutsamen experimentellen Resultate der bakteriologischen Pneumokokkenforschung vermögen darum bisher nicht, unser auf der Typendifferenzierung aufgebautes Gebäude der Epidemiologie und Pathogenese der menschlichen Pneumokokkeninfektionen zu erschüttern.

3. Die Unterscheidung der Pneumokokkentypen.

Die Aufteilung der Pneumokokken in 3 serologisch wohlcharakterisierte Typen I, II und III sowie in die Gruppe IV (oder X) geht auf die klassischen Untersuchungen von NEUFELD und HÄNDEL zurück. Die geschichtliche Entwicklung ist von NEUFELD und SCHNITZER in ihrer Monographie beschrieben worden, auf die verwiesen sei. Über die Bedeutung der Unterscheidung der Typen für das Studium der aktiven und passiven Immunität, der Agglutination und Präzipitation, besonders auch der Epidemiologie, Pathogenese und spezifischen Therapie finden sich nähere Ausführungen in den verschiedenen Abschnitten dieser Arbeit.

Von den Typen I und II, die morphologisch und kulturell nicht voneinander zu unterscheiden sind, weicht im allgemeinen deutlich ab der Typus III, der auch als *Pneumococcus mucosus* bezeichnet wird. Dieser Keim ist unbedingt zu trennen von dem gelegentlich besonders von serösen Häuten zu züchtenden schleimig wachsenden *Streptococcus*. Denn die Schleimproduktion ist bei dem letzteren viel geringer als bei dem *Pneumococcus mucosus*; auch verändert er den Blutagar nicht wie ein *Pneumococcus*, sondern wie ein *Streptococcus haem.*, mit dem er die starke Hämolyse gemeinsam hat. Die Diagnose eines *Pneumococcus mucosus* ist stets abhängig zu machen von dem Ausfall des Mäuseversuches und der serologischen Diagnose, man begnüge sich niemals mit der morphologischen oder kulturellen Untersuchung wegen des Vorkommens nicht-sleimig wachsender III-Pneumokokken! Die Gruppe IV umfaßt alle jenen Pneumokokkenstämme, die nicht durch eines der 3 Typ-Immunsera agglutiniert werden. Diese Gruppe enthält eine Reihe verschiedener Varietäten, die noch nicht mit aller Sicherheit in serologisch fixierte weitere Untergruppen haben aufgeteilt werden können. Es liegen zwar schon einige Beobachtungen (vgl.

¹ Die Berechtigung dieser Ansichten wird allerdings wieder erschüttert durch die neueren Untersuchungen über die serologische Differenzierung der Gruppe IV (vgl. COOPER, PARK, HEIDELBERGER und eigene, noch unveröffentlichte Studien).

auch S. 240) vor, die auf die Möglichkeit einer Spezifizierung in dieser Gruppe hinweisen, jedoch dürfte es sich hierbei um Beobachtungen handeln, die vorläufig nur ein theoretisches Interesse besitzen. So konnte ROBINSON während einer Epidemie, die besonders viele IV-Pneumonien aufwies, eine große Zahl der IV-Stämme in 4 serologisch voneinander differente Untergruppen aufteilen. Diese schienen in ihrer Virulenz für den Menschen verschieden zu sein. Ein größeres Material untersuchten kürzlich COOPER, EDWARDS und ROSENSTEIN. Von 127 IV-Stämmen ließen sich 77 typisieren, die 10 verschiedenen serologischen Typen angehörten. Diese Typen wurden von den Autoren mit IV—XIII bezeichnet. Die mit den einzelnen Typen hergestellten monovalenten Sera erwiesen sich in Agglutinations- und Schutzversuchen im allgemeinen als streng spezifisch. Nur ihr Typus V zeigte Verwandtschaftsreaktionen mit dem Typus II und ihr Typus VIII mit dem Typ III. Die einzelnen Typen waren verschieden häufig, so fand sich ihr Typ IV in 21, ihr Typ VII in 11, die übrigen in 4—8 Fällen. In Übereinstimmung mit ROBINSON war auch bei ihnen die Virulenz verschieden. Nach einer neuesten Mitteilung von PARK (2) vermochte COOPER die Gruppe IV weiter in bisher 22 Typen aufzuteilen, für die sie spezifische agglutinierende Sera herstellen konnte. Eine *praktische* Bedeutung vermag ich diesen Untersuchungen *bisher* nicht zuzusprechen. Vor allem fragt sich auch, ob die gleichen Subtypen außerhalb New Yorks nachweisbar sind. Ich habe mir kürzlich die Sera erbeten und will versuchen, diese Frage für Deutschland nachzuprüfen. Von besonderem Interesse ist, daß sich unter der Gruppe IV nicht selten Stämme finden, die eine gewisse Mitagglutination mit unverdünntem oder gering verdünntem II-Serum zeigen. Diese Stämme sind von AVERY, STILLMAN, GRIFFITH, CLOUGH, SYDENSTRICKER und SUTTON eingehend untersucht worden. Sie konnten sie in etwa 10—20% nachweisen. Wichtig ist, daß nach GRIFFITH die Schutzwirkung des II-Serums nicht auf diese „atypischen“ Stämme übergreift. Da nach STILLMANS Untersuchungen diese Stämme außerdem aber eigene Hauptagglutinogene besitzen und sich wieder, entsprechend den Untersuchungen von OLMSTEAD, GRIFFITH, CHRISTENSEN, ROBINSON, COOPER u. a., in eine mehr oder minder große Zahl von Subtypen einreihen lassen, gehören sie sicherlich der Gruppe IV an.

Der Typendifferenzierung kann naturgemäß nur dann eine Bedeutung zugesprochen werden, wenn die Konstanz der Typen als gesichert anzusehen ist. Unter Hinweis auf meine Ausführungen in dem vorigen Abschnitt über die Variabilität der Pneumokokken ist daran festzuhalten, daß eine Konstanz der Typen nur bei Fortzüchtung der Keime unter optimalen Bedingungen zu erwarten ist. Voraussetzung hierfür ist die Erhaltung ihrer Virulenz unter Beachtung der Befunde NEUFELDS (Exsiccator-Mäusepassagen-Serumbouillon). Da wir es bei der praktischen Pneumokokkendiagnose niemals mit „degradierten“ Stämmen zu tun haben, wie man sie durch Züchtung in homologem Immuserum- oder Gallebouillon nach AMOSS, STRYKER, REIMANN u. a. erhält, sei an dieser Stelle nur noch einmal besonders betont, daß man eine einwandfreie Pneumokokkendiagnose nur bei der Untersuchung frisch gezüchteter Stämme erwarten darf. Ganz ausnahmsweise wird man nach den Beobachtungen von YOSHIOKA, BÜRGERS und HERZ, CLOUGH, GRIFFITH, BLAKE und CECIL, TILLET auch übergreifende und heterologe Agglutinationen sehen können, jedoch haben diese Feststellungen mehr wissenschaftliches als praktisches Interesse.

Trotz der experimentell gelungenen Umwandlungsversuche eines Types in einen anderen, besonders von GRIFFITH, DAWSON sowie NEUFELD und LEVINTHAL, können wir vorläufig für alle praktischen Fragen der menschlichen Pneumokokkeninfektionen (Epidemiologie, Therapie und Diagnose!) unter Berücksichtigung bestimmter soeben erwähnter Vorsichtsmaßnahmen an der Konstanz der Typen und ihren scharfen Unterschieden festhalten. Die Resultate der experimentellen Pneumokokkenforschung haben immer nur wieder zeigen können, „daß zwischen den verschiedenen Typen der Pneumokokken so scharfe Unterschiede bestehen, wie wir sie bisher innerhalb keiner anderen Art von Bakterien kennen“ (NEUFELD und SCHNITZER).

4. Die Pneumokokkentiendiagnose.

Über die bakteriologische Diagnose auf Pneumokokken mittels direkter mikroskopischer und kultureller Untersuchungen vor allem im Hinblick auf differentialdiagnostische Fragen ist in dem ersten Abschnitt dieses Teiles berichtet worden. Es wurde gezeigt, daß die morphologische und kulturelle Untersuchung zum Nachweis und zur Diagnose der Pneumokokken nicht ausreichend ist, daß man vielmehr bei Untersuchungen vor allem von Sputum in keinem Falle auf den Tierversuch an der weißen Maus verzichten darf. Die Bedeutung des Tierversuches beschränkt sich keineswegs auf die Untersuchung des Sputums, gelegentlich gelingt der Pneumokokkennachweis aus Pleuraexsudaten, Peritoniteiter nur durch die Anreicherung der Pneumokokken im Tierkörper und ihre nachfolgende Aussaat auf Nährböden. Die praktische Pneumokokkentiendiagnose verlangt sowohl die kulturelle Untersuchung als auch den Tierversuch mit nachfolgender Aussaat des Herzblutes (trotz vorheriger Schnellidiagnose unter Verwendung des Peritonealexsudates der weißen Maus). Beide Methoden sind deswegen notwendig, da einerseits gelegentlich der Pneumokokkennachweis durch den Tierversuch versagen kann (Coliinfektion u. a.) und da man andererseits wegen der Begleitbakterien des Sputums, die nicht immer durch den Tierversuch erkennbar werden, auf die kulturelle Untersuchung angewiesen bleibt. Am besten wäre für die Untersuchung eines jeden Sputums die Infektion zweier Mäuse, eine Forderung, die sich aber aus wirtschaftlichen Gründen kaum durchsetzen lassen wird. Aus diesen Ausführungen resultiert, daß zum Pneumokokkennachweis zunächst eine Aussaat des Sputums auf einer Blutagarplatte, evtl. auch auf *Levinthalagar*, zu erfolgen hat und daß im Anschluß hieran 1 oder 2 Mäuse intraperitoneal mit einer Schleimflocke oder mit 0,3—0,5 ccm des eitrigen Sputums zu infizieren sind. Die Notwendigkeit beider Verfahren ist von M. GUNDEL an Hand des in der folgenden (erweiterten) Aufstellung 3 zusammengestellten Materials von Sputumuntersuchungen dargelegt worden.

Eine Betrachtung dieser Tabelle 3 beweist die Überlegenheit des Tierversuches zum Pneumokokkennachweis nicht nur bei den Untersuchungen des Sputums gesunder Menschen, sondern gleichfalls des Auswurfs Kranker. Weiter erhellt aus der Tabelle, daß in etwas über 20% der Fälle der Tierversuch versagt und nur durch die Kultur der Pneumokokkennachweis zu erbringen ist. Die Überlegenheit des Tierversuches ebenso wie die Notwendigkeit der Verwendung beider Verfahren gilt für alle Formen von Pneumonien, besonders deutlich naturgemäß für hypostatische und Herdpneumonien, da bei diesen

Tabelle 3.

Herkunft des Materials	Zahl der pneumokokkenpositiven Fälle	Art der Untersuchung	Zahl der Fälle		
Sputum von Kranken	287	Kultur + Tierversuch —	} 4 = 1,3%		
		Kultur + Tierversuch +	} 102 = 35,6%		
		Kultur — Tierversuch +	} 181 = 63,8%		
		Sputum von Gesunden	148	Kultur + Tierversuch —	} 6 = 4%
				Kultur + Tierversuch +	} 16 = 10,8%
				Kultur — Tierversuch +	} 126 = 85,2%

Fällen das maßgebliche Vorkommen eines *fixen* Typus viel seltener ist. Auf vorteilhafteste ergänzen kann man die bisherigen Ausführungen durch das von M. GUNDEL mit H. LINDEN bei der Untersuchung von Lungen gewonnene Material. Hierbei wurde in jedem Falle neben der Kultur auch erstmalig stets ein Tierversuch zum Pneumokokkennachweis durchgeführt, wobei es gelang, die Zahl der positiven Befunde ganz beträchtlich zu erhöhen, wie es die nachfolgende Zusammenstellung 4 zeigt:

Tabelle 4.

Zahl der untersuchten Lungen	Zahl der pneumokokkenpositiven Lungen	Ergebnisse der Untersuchungen hinsichtlich des Ausfalls der Kultur und des Tierversuches
362	97	Kultur + Tierversuch — } 15 = 15,4%
		Kultur + Tierversuch + } 18 = 18,5%
		Kultur — Tierversuch + } 64 = 65,9%

Das gelegentliche Versagen des Tierversuches bei positivem Ausfall der Kultur darf nicht wundernehmen, da nicht sehr selten hochvirulente Colibakterien in den Leichenlungen durch Überwuchern den Tod der Tiere bedingten, wodurch die Pneumokokken nicht zum Nachweis gelangten. Abgesehen von diesem vereinzelten Versagen zeigt sonst aber die Tabelle 4 eindeutig die Überlegenheit des Tierversuches. Diese Untersuchungen verdienen in gemeinsamer Arbeit des Pathologen mit dem Bakteriologen weiter ausgebaut zu werden, da sie mir geeignet erscheinen, viele noch ungeklärte Fragen des Pneumonieproblems zu lösen.

Zeitlich ist die Überlegenheit des Tierversuches wegen der Möglichkeit der vielseitigeren Anwendung der Serumtherapie deswegen aber noch besonders deutlich, da man durch Probepunktion mittels einer Capillare schon nach

6—8 (3—4) Stunden zahlreich genug Pneumokokken im Peritonealexsudat vorfindet, um damit eine Agglutinationsprobe durchführen zu können. Die Agglutinationsprobe wird zweckmäßig in der folgenden Weise vorgenommen:

Auf den Objektträger trägt man je einen Tropfen von I-, II- und III-Serum und Kochsalzlösung auf und verreibt in diese Tropfen hinein je eine Öse des Peritonealexsudates, das man vorher zweckmäßigerweise in je einem Tropfen Kochsalzlösung verdünnt hat. Auf diese Tropfen deckt man ein Deckglas (vorteilhaft ist der Zusatz einer Öse verdünnter Krystallviolettlösung zur besseren Sichtbarmachung der Pneumokokken) und untersucht mit Ölimmersion. Für den Ungeübten besitzt diese Methode eine Reihe von Fehlermöglichkeiten, für den Geübten ist sie unbedingt zu empfehlen. Jedoch hat sich diese erste mikroskopisch ablesbare Methode im allgemeinen nicht einbürgern können. Vor allem von amerikanischen Autoren werden die makroskopisch ablesbaren Methoden zur Bestimmung der Agglutination als zuverlässiger bezeichnet. Für beide, mikroskopische und makroskopische Methoden muß aber stets das vorläufige Resultat überprüft werden durch die Agglutinationsuntersuchung der nach dem Tode der Versuchstiere aus dem Herzblut oder dem Peritonealexsudat gezüchteten Reinkulturen. Nur dann, wenn auch die Agglutinationsprüfung der gezüchteten Pneumokokken den gleichen Typ ergibt, ist die Untersuchung als abgeschlossen zu betrachten. Auf weitere Fehlermöglichkeiten wird weiter unten (vgl. S. 150) hingewiesen.

Die gebräuchlichste Technik für die makroskopisch ablesbare Agglutinationsprüfung ist die folgende: Man spült die Bauchhöhle der infizierten Maus mit etwa 3—5 ccm physiologischer Kochsalzlösung aus, entfernt durch schwaches Zentrifugieren zunächst die Zellen, um dann durch starkes Zentrifugieren die Pneumokokken als Sediment zu gewinnen. Das Sediment wird darauf mit Kochsalzlösung aufgeschwemmt und mit gleichen Teilen der agglutinierenden Sera versetzt, die je nach Vorschrift verschieden zu verdünnen sind. Gelegentlich kann man bereits sofort ablesen, sonst empfiehlt sich einstündige Bebrütung bei 37°.

Besonders zuverlässig ist die Präcipitinprobe nach BLAKE, die man nach Zentrifugieren der Peritonealwaschflüssigkeit mit dem Abguß anstellt, der zu gleichen Teilen mit den spezifischen Seren versetzt wird. Die Präcipitation tritt meistens sofort auf, man kann diese Methode vorteilhaft auch bei Mischinfektionen ausführen, da das Antigen anderer Keime die Reaktion kaum stört.

Von AVERY ist in 60 Fällen die unmittelbare Typendiagnose aus dem Sputum ohne Tierversuch mit Erfolg angewendet worden. Er ging in der Weise vor, daß eine Sputumflocke 5 Stunden lang im Wasserbad in 4 ccm Glucose-Blutbouillon bebrütet wird; die Pneumokokken werden dann durch gallensaures Salz aufgelöst und die Präcipitationsprobe mit den Typenseren angestellt. OLIVER empfahl die Präcipitation in der Weise vorzunehmen, daß das mit Galle bei 47° digerierte und etwa 1½ Stunden in einer starken Zentrifuge ausgeschleuderte Sputum für diese Reaktion verwendet wird.

In jüngster Zeit ist von SABIN der Mäuseversuch zum Pneumokokkennachweis weiter verfeinert worden. Da es bei der Pneumokokkenpneumonie darauf ankommt, möglichst schnell den Typ zu bestimmen, empfiehlt sich eine Agglutinationsprobe, die nur sehr kleine Mengen von Pneumokokken erfordert, wie sie nach intraperitonealer Impfung einer Maus mit 1 ccm frischem Sputum schon nach 3—4 Stunden, bei Pneumokokken Typ III sogar schon nach 2 Stunden, mittels

capillarer Punktion erhältlich sind. Im Peritoneum der Maus¹ geht die Vermehrung der Pneumokokken schneller vor sich als in der Bouillon. Zur Typbestimmung gibt man 4 Tröpfchen auf einen Objektträger, fügt zu jedem eine Öse 1 : 10 verdünnten diagnostischen Serums hinzu (Serum Typ I, II, III sowie Kochsalzlösung zum Kontrolltröpfchen). Man streicht die Tröpfchen etwas aus, trocknet, färbt $\frac{1}{2}$ Minute mit Fuchsin und betrachtet die Präparate mit der Ölimmersion. Die Methode stellt also eine gering modifizierte der oben besprochenen ersten Schnellmethode dar. Ist die Agglutination ausgeblieben, obwohl es sich sicher um Pneumokokken handelt, so wird die Gruppe IV diagnostiziert. Da die Maus nach der Entnahme am Leben geblieben ist, kann das Verfahren wiederholt werden, wobei gegebenenfalls mit den Seren geprüft wird, die den Typen der Gruppe IV entsprechen (soweit derartige typenspezifische Sera für Untergruppen von IV vorhanden sind). In den mehr als 100 Fällen, in denen diese Probe bisher von SABIN zur Anwendung kam, stimmten die Ergebnisse mit den mit älteren Methoden erhaltenen überein. Übrigens ist sie auch für die Prüfung des Patientenserums auf Antikörper anzuwenden, wobei sie noch den Vorzug bietet, daß sehr kleine Serummengen genügen. Die Methode soll empfindlicher sein als die schnelle makroskopische Methode nach ARLYLE NOBLE sowie die makroskopische Röhrenagglutination. Auch ich habe diese Methode vielfach angewendet und bisher stets übereinstimmende Resultate erhalten. Zur Schnelldiagnose ist sie unbedingt zu empfehlen, wenn auch immer wieder verlangt werden muß, daß dieses erste Ergebnis durch Untersuchung der Reinkulturen nach 24 Stunden überprüft wird. Der mikroskopische Nachweis von Antikörpern erfolgt mit dieser Schnellmethode am zweckmäßigsten in der folgenden Weise: Kleine, frische Serummengen eines Patienten werden auf Objektträgern zusammen mit in der Hitze abgetöteten Pneumokokken der verschiedenen Typen ausgestrichen. Auch hier erhält man dann eine spezifische Agglutination, welche eine Typenbestimmung gestattet. Der wissenschaftlich auf diesem Gebiet Arbeitende sei, was alle Einzelheiten anbetrifft, auf die sorgfältige und interessante Arbeit hingewiesen.

Bei der Untersuchung von serösen Flüssigkeiten und Eiter auf Pneumokokken und zu ihrer Typenbestimmung kommt man vielfach bereits mit der Kultur aus. In manchen Fällen gelingt der Pneumokokkennachweis aber erst nach Anreicherung der Keime im Tierkörper. Jedoch muß vor allem hinsichtlich des Mäuseversuches bei der Untersuchung der Lumbalflüssigkeit darauf hingewiesen werden, daß — offenbar durch bactericide Kräfte bedingt — ein gelegentliches Versagen des Tierversuches beobachtet wird (M. GUNDEL). Wenn ich auch die Anstellung des Mäuseversuches in jedem Falle empfehlen möchte, weise ich aber gerade auf diese gelegentlichen Unstimmigkeiten hin. Sehr bewährt hat sich mir die Anreicherung der Keime in Milch. Durch die Überführung von Sekreten (z. B. einer Pneumokokkenconjunctivitis) oder von Lumbalflüssigkeit (bei sicherer Pneumokokkenmeningitis) in Milch war mir in einzelnen Fällen ausschließlich durch diese Anreicherung der Pneumokokkennachweis gelungen, während er auf Blutagar und im Tierkörper versagte (z. B. avirulente Keime von der Conjunctiva!). Aus der Milch gewinnt man dann die Pneumokokken durch Überführung auf Blutagar nach 8- und 16stündiger Anreicherung.

¹ Nach eigenen Untersuchungen hat diese Schnellmethode ihren besonderen Wert nur bei *frischem Sputum lobärer Pneumonien*.

Da die Typenbestimmung bei der Pneumokokkenmeningitis wegen einzelner therapeutischer Erfolge mit Pneumokokkenserum möglichst schnell durchgeführt werden muß, hat GONDOLF empfohlen, das Antigen für die Präcipitationsreaktion, die er der Agglutination vorzieht, direkt aus den aus dem Liquor abzentrifugierten Pneumokokken herzustellen. In dem Sediment, das in 2 oder 3 ccm zurückgelassenen Liquors suspendiert wird, wird 10% Lösung von taurocholsaurem Natrium hinzugefügt, 0,2 ccm pro Kubikzentimeter des zurückgelassenen Liquors. Nach 15—30 Minuten wird klar zentrifugiert. Die abpipettierte Lösung stellt das gebrauchsfertige Antigen dar, mit dem in Röhrechen (5 × 60 mm) oder auf dem Objektträger der Versuch mit den Antiseren angestellt wird, indem man gleiche Teile von Antigen und unverdünntem Immuneserum mischt. Die Präcipitation tritt dann in kürzester Zeit auf, diese Reaktion erlaubt übrigens auch eine schnelle Unterscheidung zwischen Pneumokokken und Streptokokken.

Für alle Untersuchungen, ganz gleich, ob sie praktischen oder wissenschaftlichen Zwecken dienen, ist die Beantwortung jener Frage am wichtigsten, ob der Tierversuch an der weißen Maus hinsichtlich seiner Zuverlässigkeit allen Anforderungen entspricht. Nach vielen Vergleichsstudien der Literatur und auch nach eigenen Beobachtungen gewähren alle beschriebenen Verfahren bei sorgfältiger Ausführung eine große Sicherheit der Typenfeststellung. Am sichersten verfährt man dann — wobei man eine fast 100% Sicherheit hat —, wenn die erste, zu therapeutischen Zwecken erforderliche Schnellmethode von dem Untersucher selbst durch die mit den gewonnenen Pneumokokkenkulturen angestellten weiteren Agglutinations- oder Präcipitationsuntersuchungen bestätigt wird. SUTLIFF hat die „Mäusemethode“ auf ihre Zuverlässigkeit zur Bestimmung der Pneumokokkentypen genauestens untersucht. Die Technik seiner Untersuchungen war die folgende:

Frisches Sputum wird in physiologischer Kochsalzlösung gewaschen, ein kleiner Teil davon in einer Spritze mit neuer Kochsalzlösung zu gleichen Teilen gut durchgemischt und intraperitoneal einer Maus injiziert. 8—24 Stunden nach der Injektion wird die Maus getötet und unter sterilen Kautelen das Peritonealexsudat in einer geringen Menge physiologischer Kochsalzlösung aufgenommen, zur Entfernung der Leukocyten 1 Minute bei geringer Tourenzahl zentrifugiert und die überstehende Flüssigkeit darauf ein zweites Mal scharf zentrifugiert, bis sie klar geworden ist. Mit dieser setzt man dann die Präcipitationsreaktion an, indem man 0,2 ccm Zentrifugat zu je 0,2 ccm der drei verschiedenen Pneumokokkenserum hinzugibt, gut durchschüttelt und für 2 Stunden in den Brutschrank bei 37° stellt.

Im Vergleich zu den Ergebnissen, die SUTLIFF durch Herauszüchtung der Pneumokokken aus Herzblut und Peritonealexsudat nach dem Tode der Versuchstiere erhielt und der Agglutination dieser Stämme durch die typenspezifischen Sera, ergab sich eine Übereinstimmung der beiden Verfahren in 97% derjenigen Fälle, bei denen es sich um die Pneumokokkentypen I, II und III handelte (162 untersuchte Fälle). Der Prozentsatz der übereinstimmenden Resultate war geringer (85,2%), sofern es sich um die Gruppe IV handelte.

Die Zahl der widersprechenden Resultate und auch die Zahl der Irrtümer ist gering. Gelegentlich kann aber auch bei Anwendung beider Verfahren eine Fehldiagnose vorkommen. Dies könnte sich besonders ereignen bei Mischinfektionen in Fällen, wie sie von AVERY, GILBERT und DAVENPORT u. a. beschrieben worden sind. So berichten GILBERT und DAVENPORT über einen Fall, nach dem die Präcipitationsprobe nach AVERY zunächst die Diagnose Typ I

ergab, während die mit dem Sputum geimpfte Maus an einer Infektion mit Typ III zugrunde ging. Ein zweiter Tierversuch mit einer anderen Sputumprobe ergab Mischinfektion mit beiden Typen, von denen I eine auffallend schwache Virulenz zeigte. Die Frage der Mischinfektionen ist noch nicht sicher geklärt. Im Gegensatz zu vielen anderen Autoren berichten auch CECIL, BALDWIN und LARSEN über einige derartige Beobachtungen. Auch GRIFFITH sah neben fixen Typen, besonders dem Typus I, Angehörige der Gruppe IV, seltener des Typs III, im Auswurf von Pneumonikern und Rekonvaleszenten. GRIFFITH hält ihre Entstehung aus I-Kokken für möglich. Meines Erachtens liegen hierfür jedoch keine sicheren Beweise vor und das Vorkommen zweier Typen in einer Sputumprobe darf uns doch nicht wundernehmen, da gelegentlich Lungenauswurf und Mundflüssigkeit gemischt sein können und so die „Erreger“ mit den saprophytischen Keimen der Mundhöhle zusammen nachweisbar werden. Dieses ist nach eigenen Untersuchungen die häufigste Erklärung des Vorkommens zweier Pneumokokkentypen im Sputum, jedoch schließt naturgemäß ihr Nachweis nicht in jedem Falle eine Mischinfektion aus.

Wenn somit die bewährtesten Methoden des Pneumokokkennachweises und ihre Typdiagnose, sowie die verschiedensten Fehlerquellen zur Darstellung gebracht worden sind, sei zum Schluß noch auf einen wichtigen Gesichtspunkt hingewiesen, der bisher offenbar übersehen worden ist. Wie in zahlreichen Untersuchungen von M. GUNDEL und H. LINDEN (1 und 2), die in der Zwischenzeit von mir weiter ausgebaut werden konnten, nachgewiesen wurde, liefert keineswegs immer die erste Sputumuntersuchung ein richtiges Ergebnis. Bei vielfachen Untersuchungen während der Erkrankung bei einem Patienten konnte wiederholt gezeigt werden, daß bei der Erstuntersuchung durch Kultur und Tierversuch z. B. Pneumokokken der Gruppe IV in dem Sputum vorhanden waren; in den folgenden Untersuchungen aber wurden stets und zahlreich beispielsweise Pneumokokken des Typus I im Lungenauswurf gefunden. Diese Befunde, die mehrfach bei allen Typen erhoben werden konnten, sind von größter Wichtigkeit für die spezifische Therapie. Wir waren nach diesen Untersuchungen zu der Schlußfolgerung berechtigt, daß ein erstes negatives Ergebnis ebensowenig wie ein Nachweis von Influenzabacillen oder Pneumokokken der Gruppe IV allein die Diagnose zu klären imstande ist. In allen jenen Fällen, bei denen die erste Untersuchung Pneumokokken der Typen III oder IV oder Fehlen von Pneumokokken bei alleinigem Vorhandensein anderer Keime ergibt, empfehle ich eine erneute Untersuchung vorzunehmen bzw. zu veranlassen. Auch von SUTLIFF wurde inzwischen auf die irrtümlichen „IV-Diagnosen“ hingewiesen. Er konnte durch zahlreiche wiederholte Untersuchungen die erste Diagnose fixer Typen aus dem Sputum in 97% bestätigen, während die IV-Diagnose sich nur in 85,2% seines Materials als „zuverlässig“ herausstellte. Auch SUTLIFF vermochte zu zeigen, daß Irrtümer einer ersten Sputumuntersuchung sich vermeiden lassen durch eine zweite Untersuchung des Sputums oder durch Untersuchung des Blutes, Lumbalpunktats, Empyems usw. Daß die Schnelligkeit der ersten wie die einer Ermöglichung der zweiten Untersuchung wichtig ist, dürfte aus den von M. GUNDEL und H. LINDEN (2) angeführten Beispielen hervorgehen. Für die spezifische Therapie berechtigen diese Befunde zu der Folgerung, bei dem Fehlen fixer Typen im Sputum auf Grund der ersten Untersuchung nicht mit der beabsichtigten Serumbehandlung zu zögern. Zweifellos

wäre es an sich schon richtiger, überhaupt nicht auf das Ergebnis der bakteriologischen Untersuchung zu warten, vielmehr sofort nach Sicherung der Diagnose einer lobären Pneumonie polyvalentes Serum zu spritzen (vgl. S. 242). Nachdem durch eine beschleunigte erste oder zweite Sputumuntersuchung der Erregertyp feststeht, kann dann typenspezifisches, monovalentes hochwertiges Serum gegeben werden. Nähere Angaben hierüber finden sich im Abschnitt IV, S. 238f. Die in einem gewissen Zusammenhang mit den obigen Ausführungen stehenden Beobachtungen über Änderungen der Bakterienflora im Verlaufe von Pneumokokkeninfektionen sind von GUNDEL und LINDEN an anderer Stelle (2) eingehend beschrieben worden.

5. Der Nachweis der Pneumokokkenantikörper beim Tier und beim Menschen.

Für die Wertbestimmung der Immunsera hat der Nachweis der Pneumokokkenantikörper bereits seit langem größte Wichtigkeit. Darüber hinaus ist aber anzunehmen, daß der Nachweis der Pneumokokkenantikörper im Serum erkrankter Menschen für die nächste Zukunft gleichfalls erhöhte Bedeutung gewinnen wird. Ich denke hierbei vor allem an die Pneumokokkeninfektionen des frühen Kindesalters (vgl. GUNDEL und SCHÄFER in einer demnächst erscheinenden Arbeit über die Pneumokokkeninfektionen des Kindesalters), deren Diagnose durch Züchtung der Krankheitserreger bisher auf unüberwindliche Schwierigkeiten stieß, und an den Nachweis typenspezifischer Antikörper für die Gewinnung von Rekonvaleszentensera zur Therapie der Pneumonia crouposa (vgl. M. GUNDEL [5] und S. 252). Eine einwandfreie Typendiagnose bei Kindern ist wegen des Fehlens von Sputum oft nicht möglich. Die hier vorliegenden beträchtlichen Lücken in unseren Kenntnissen könnten aber vielleicht durch den Nachweis von Pneumokokkenantikörpern im kindlichen Serum geschlossen werden. Ich habe mit W. SCHÄFER bereits seit längerer Zeit derartige Versuche aufgenommen, sie müßten aber naturgemäß von vielen anderen Autoren und an anderen Orten an großem Material gleichfalls durchgeführt werden. Auf die Studien von PÖCKELS, der im Blutserum von Kindern in der Rekonvaleszenz von croupöser Pneumonie bactericide Schutzstoffe gegen Typus I nachweisen konnte, wird aus besonderen Gründen in der Arbeit von M. GUNDEL und W. SCHÄFER näher einzugehen sein. Weiterhin hat die Wertbestimmung der Immunsera aus dem Grunde heute noch besondere Bedeutung, weil der Nachweis der Antikörper maßgebend ist für den Erfolg oder Nichterfolg der vielerorts durchgeführten aktiven und passiven Immunisierungsversuche bei Tier und Mensch. Bevor wir im einzelnen die Bedeutung des Nachweises mäuseschützender Kräfte im Blute besprechen, sei darauf hingewiesen, daß nach SUTLIFF und RHOADES bei Personen ohne Pneumonieanamnese recht häufig eine beträchtliche „pneumococcidale“ Kraft des Blutes vorhanden ist. Es fanden sich nicht selten Personen, die sowohl pneumokokkentötende als auch mäuseschützende Kräfte aufwiesen, wie auch solche, die *nur* pneumokokkentötende *ohne* mäuseschützende im Blute besaßen.

In älteren Untersuchungen begnügte man sich damit, kleine Serumengen gegen geringe Infektionsdosen auszuwerten, wobei man etwa die 10—100fache tödliche Dosis verwendete. Legen wir unseren Erörterungen zunächst die

Verhältnisse bei Immunsereen zugrunde. NEUFELD und HÄNDEL waren die ersten, die empfahlen, eine große Serumdosis (0,2 ccm) Mäusen intraperitoneal einzuspritzen und nach 3 Stunden intraperitoneal steigende Mengen der Kultur. Die Proben eines ausreichenden Serums schützten dann gegen die etwa millionenfach tödliche Minimaldosis. Bei einem derartigen Ausfall vermochten also etwa 0,1—0,2 ccm Kultur die Tiere nicht zu töten. Einen fast ebenso guten Schutz erhielten die Autoren, wenn das Serum subcutan, die Kultur 24 Stunden später intraperitoneal gespritzt wurde. Bei noch hochwertigeren Sera empfahlen NEUFELD und HÄNDEL, sowie WADSWORTH und KIRKBRIDE die Serummenge auf 0,1 ccm festzusetzen und diese gegen steigende Kulturmengen auszuwerten. Nach den Arbeiten aus dem ROCKEFELLER-Institut wählten diese Forscher jedoch wieder eine Serumdosis von 0,2 ccm, die mit den verschiedenen Kulturverdünnungen gemischt, gleichzeitig den Mäusen intraperitoneal einverleibt wurden. Zur therapeutischen Anwendung halten sie diejenigen Sera für geeignet, die bei 5 Tage langer Beobachtung der Tiere in der Menge von 0,2 ccm gegen mindestens 0,1 ccm schützen.

Die soeben kurz besprochenen 3 Wege einer Auswertung der Immunsere (1. Serum 3 Stunden nach Kultur, 2. Serum und Kultur gemischt gleichzeitig und 3. Serum subcutan, Kultur nach 24 Stunden intraperitoneal) sind von YOSHIOKA vergleichend genau untersucht worden. Die von ihm in Übereinstimmung mit den genannten anderen Autoren gefundenen Differenzen dürften so erklärt werden, daß das Serum bei den ersten beiden Methoden nach dem Gesetz der Multipla wirkt, da es fast ausschließlich örtlich den Erreger beeinflußt. Aus diesem Grunde liefert die amerikanische Mischmethode naturgemäß etwas bessere Resultate, weil bei ihr eine Einwirkung *in vitro* bereits vorausgeht. Es ist so ohne weiteres auch verständlich, warum bei der 3. Methode geringere Serumdosen soviel schwächere Schutzwirkungen zeigen. Während bei mittleren Serumdosen die Mischmethode weitaus die besten Resultate liefert, zeigen Serumdosen von 0,1 ccm aufwärts schlechtere Ergebnisse. Während WADSWORTH bei der Mischmethode unter Anwendung von 0,2 ccm Serum geblieben ist, vermutete YOSHIOKA, was von NEUFELD und SCHNITZER, sowie FELTON bestätigt wird, daß man zweckmäßigerweise bei Anwendung der an sich zweifellos geeigneteren Mischmethode den Schutzwert abgestufter Serummengen gegenüber einer mittleren gleichbleibenden Infektionsdosis (etwa 0,001 oder 0,0001 Kultur) prüfen und die kleinste noch schützende Dosis als Maßstab nehmen müsse. Jedoch ergibt auch das zuletzt genannte Verfahren, „wie alle Serumprüfungsmethoden, nur relative Werte, d. h. es bedarf für alle genaueren Feststellungen eines Standardserums, das gleichzeitig mitgeprüft wird, und zwar deshalb, weil offenbar die Virulenz der Kulturen bei allen Kautelen doch gewisse Schwankungen zeigt, die aus dem Verhalten der Kontrollen (ohne Serum) nicht zu erkennen sind“ (NEUFELD und SCHNITZER). Kurz erwähnt sei hier nur noch, daß WADSWORTH von therapeutisch zu benutzenden Sera verlangt, daß sie gegen große Kulturmengen schützen (0,3—0,5), denn nur durch einen derartigen Ausfall des Schutzversuches kann eine genügende antitoxische, für die Therapie notwendige Quote des Serums als vorhanden angenommen werden.

Es sei festgestellt, daß die bisher zur Anwendung gelangten Methoden zur Wertbestimmung der Pneumokokkenserum noch keine ideale Lösung darstellen, da die bisher übliche Versuchsanordnung, nach der Antikörper und Erreger

direkt an den Ort der Infektion gebracht werden, nicht den praktischen Verhältnissen bei der Serumtherapie gerecht werden. Andererseits ist aber nicht zu bezweifeln, daß — wie des näheren in Abschnitt IV B, S. 234 f. gezeigt werden wird — die Möglichkeit einer zuverlässigen Standardisierung der Antipneumokokkenserum nach den bisher vorliegenden therapeutischen Erfahrungen am Menschen bereits bewiesen ist und daß es nur noch die Aufgabe der Zukunft sein muß, exaktere und der Praxis voll entsprechende Methoden zu schaffen.

Nach neueren Untersuchungen scheinen 3 Wege besonders geeignet zu sein, um vielleicht zu einer Lösung zu führen: FELTON schlägt vor, eine Standardisierung der Heilsera in der Weise vorzunehmen, daß als Einheit diejenige Menge Serum bezeichnet wird, die gegen eine Million tödliche Dosen Schutz bietet. Die zur Infektion verwendete Pneumokokkenkultur, wofür eine 18stündige Serumbouillonkultur zu wählen wäre, muß maximal virulent sein, derart, daß 3—10 Keime weiße Mäuse von 20 g Gewicht innerhalb 48 Stunden töten. Nach C. PRAUSNITZ ist die zweite Standardisierungskommission der Hygieneorganisation des Völkerbundes zu dem Schluß gelangt, daß die Titrierung der Sera an der weißen Maus auf zwei Wegen möglich ist: 1. entweder durch intraperitoneale Einspritzung von Gemischen von 0,2 ccm Serum mit fallenden Dosen (0,4—0,1 ccm) einer hochvirulenten Bouillonkultur; oder 2. durch intraperitoneale Einspritzung fallender Serummengen (0,001—0,0001 ccm) und 3 Stunden später einer mittleren Kulturmenge, z. B. 0,0001 ccm; diese Kultur muß so virulent sein, daß Kontrollmäuse durch 0,0000001 ccm sicher in 24 Stunden getötet werden. Außerdem ist in jedem Fall ein Standardserum zum Vergleich heranzuziehen.

Über die Wertbestimmung der Immunsera hinaus dürfte auch heute noch der Schutzversuch an der weißen Maus unter Verwendung menschlicher Sera nicht seine Bedeutung verloren haben. Zu rein wissenschaftlichen Zwecken scheint er allein vorläufig geeignet, die Typendiagnose der Pneumonien des frühen Kindesalters mit Sicherheit bei I- oder II-Infektionen zu ermöglichen. Ursprünglich gründete sich nach den Untersuchungen von NEUFELD und HÄNDEL die Typentrennung der Pneumokokken allein auf den Ausfall des Schutzversuches an Mäusen. Erst später wurden die Agglutinationsprobe und die spezifische Präcipitation als einfachere, aber völlig mit dem Schutzversuch übereinstimmende Methoden allgemein zur Einführung gebracht. Sie vermochten den Schutzversuch unter Anwendung menschlicher Sera deswegen leicht zu verdrängen, weil Schutzstoffe in größerem Maße in menschlichen Seren erst in der Rekonvaleszenz aufzutreten pflegen, wie neuerdings wieder SUTLIFF, ferner SIA, ROBERTSON und WOV, sowie ROBERTSON, WOV, CHEER und KING in eindrucksvoller Weise nachweisen konnten. Nach LORD und NESCHE treten in keinem Falle die Antikörper vor Eintritt der Krise oder Lyse im Serum auf. NEUFELD und HÄNDEL prüften die Schutzwirkung von Rekonvaleszentenserum meist in der Weise, daß sie 0,2 ccm Serum Mäusen intraperitoneal injizierten und 2—3 Stunden später fallende Kultur Dosen gleichfalls auf diesem Wege einspritzten. M. GUNDEL hat gemeinsam mit W. SCHÄFER und CH. WASU derartige Versuche wieder aufgenommen. Diese Autoren berücksichtigten vor allen Dingen die Pneumokokkeninfektionen des frühen Kindesalters, ohne allerdings diejenigen des erwachsenen Alters gänzlich zu vernachlässigen. Sie verwendeten die Mischmethode, indem 0,2 ccm Serum

zusammen mit fallenden Kulturverdünnungen 18stündiger Fleischbrühekulturen intraperitoneal injiziert wurden. Diese Methode lieferte sehr günstige Resultate, über die ausführlicher an anderer Stelle berichtet werden soll. Die bisher vorliegenden Untersuchungsbefunde veranlassen zu der Mitteilung, den zu Unrecht vernachlässigten Schutzversuch an der weißen Maus erneut zu immunbiologischen Studien heranzuziehen, da viele Fragen über das Auftreten von Schutzstoffen während und nach menschlichen Pneumokokkenerkrankungen, bei gesunden Kindern und Erwachsenen, sowie unter dem Einfluß von Impfungen mit typenspezifischen Pneumokokkenimpfstoffen gar nicht oder doch nur wenig geklärt sind. Erwähnt sei nur, daß normale Menschensera von Erwachsenen gelegentlich eine nicht unbeträchtliche Schutzwirkung nach den Untersuchungen von NEUFELD und HÄNDEL, BURHANS und GERSTENBERGER, sowie CLOUGH besitzen sollen. Normale Sera von Kindern (Säuglinge, Klein- und Schulkinder) lassen nach den bisherigen Befunden von GUNDEL und SCHÄFER jedoch das Vorkommen von Schutzstoffen vermissen. Von diesen Autoren konnte bereits das Auftreten von Schutzstoffen, die typenspezifisch waren, bei schutzgeimpften Kindern beobachtet werden. Diese Fragen sind naturgemäß von größter Bedeutung und sie verdienen auch von anderen Autoren sorgfältig studiert zu werden. Die Einführung aktiver Immunisierungsmaßnahmen, sowie die therapeutische Anwendung von Pneumokokkenvaccinen ist ja abhängig zu machen von der Klärung der Frage, ob durch Schutzimpfungsmaßnahmen die Bildung von Antikörpern im menschlichen Organismus erreicht werden kann.

Ein gewisses Interesse verdienen die kürzlichst mitgeteilten Befunde von TILLET und FRANCIS (2), die über einen neuartigen „Antikörper“ berichten, der *während* akuter Pneumonien im Serum Kranker gefunden werden kann. Diese Sera besitzen die Fähigkeit, eine von Pneumokokken (Fraktion C) gewonnene Nichteisweißkörperfraktion bis zu einem hohen Titer zu präzipitieren. Nach der Krisis ist diese Reaktion nicht mehr nachweisbar. Da es sich nicht hierbei um eine absolut spezifische Reaktion handelt, ist die Bedeutung dieses „Antikörpers“ noch nicht klar zu erkennen.

III. Die Epidemiologie der menschlichen Pneumokokkeninfektionen.

1. Die bisherigen Ansichten über die Epidemiologie der Pneumonie.

Wenn auch bereits eine Reihe älterer Beobachtungen über gelegentliches epidemisches Auftreten von Pneumonien berichten (HIRSCH), die einzelne Forscher veranlaßten, in der Ansteckung von außen die Entstehungsursache der Pneumonie zu erblicken, so haben sich diese Ansichten doch nicht durchsetzen können. Die allgemeine Ansicht, die man auch in bakteriologischen und klinischen Lehrbüchern der letzten Jahre bis auf den heutigen Tag noch dargelegt findet, sieht die Pneumonie als den Typus einer Autoinfektion an. Bei Vorhandensein der „Disposition“ soll es den mehr oder minder häufig in der normalen Mundhöhle und in den Atmungswegen sich findenden saprophytischen Pneumokokken möglich sein, nach Verschleppung in die Lungen Entzündungen hervorzurufen.

Auch moderne epidemiologische Beobachtungen könnten geeignet sein, diese Anschauungen zu stützen. In Analogie mit vielen anderen Infektionskrankheiten müßte, wenn wir in einer Ansteckung von außen den Infektionsmodus der Pneumonie erblicken wollen, die Übertragung vom Kranken auf den Gesunden, z. B. auf das Pflegepersonal, wenn auch nicht unbedingt häufig so doch gelegentlich beobachtet werden. Jedoch findet man bei einer Durchsicht auch der klinischen Literatur keine einwandfreien Beobachtungen; es erscheint verständlich, daß sich darum JÜRGENSENS Desinfektionsmaßnahmen nicht haben einbürgern können. Als Analogieschluß spräche für die Autoinfektion bei der Pneumonie auch noch die Tatsache, daß, im Gegensatz zu den Feststellungen der letzten 50 Jahre über die fortdauernde Abnahme aller Infektionskrankheiten, eine solche bei den Lungenentzündungen nicht feststellbar geworden ist (S. 252). Da man annehmen kann, daß relativ häufig die saprophytischen Pneumokokken der oberen Atemwege durch den Inspirationsstrom in die feinen Bronchien und Alveolen mitgerissen werden, mußte bei einem Ausbleiben der Erkrankung eine Abtötung der Keime durch die bactericiden Kräfte der Lungen erfolgt sein. Das Zustandekommen der Erkrankung war also abhängig zu machen von einer Schwächung der örtlichen Widerstandskräfte, wie sie in der Hauptsache durch eine Erkältung lokal oder durch eine allgemeine Schwächung des Organismus, z. B. nach Operationen, bedingt sein kann. Auch in einer zeitlich sehr beschränkten Herabsetzung der normalen Schutzstoffe des Blutes hat man vielfach die Möglichkeit für das Zustandekommen einer Pneumonie erblickt, vor allem für die Erkrankungsfälle, bei denen irgendwelche voraufgegangenen dispositionsschaffenden Schädigungen lokaler oder allgemeiner Art nicht erkennbar gewesen waren. Es könnte daneben aber zu der Disposition des Wirtsorganismus eine Änderung des Parasiten kommen, die man sich in einer Virulenzsteigerung des Keimes vorzustellen glaubte. Diese Virulenzsteigerung wurde auch für die Erklärung des Zustandekommens einiger kleinerer Pneumonieepidemien verwertet.

So schien das epidemiologische Bild der Pneumonie verhältnismäßig unkompliziert, das Ausbleiben einer deutlichen Abnahme der Morbiditätsziffern der Pneumonie trotz gewaltiger Verbesserung unserer hygienischen Situation erklärbar. Während man sich aber bei vielen Infektionskrankheiten, deren Erreger wie der Pneumococcus ihren Sitz in den oberen Atemorganen haben, wie beispielsweise die Erreger der Diphtherie und epidemischen Genickstarre, freigemacht hat von der irrümlichen Auffassung, daß nur der Kranke der Überträger des Virus sei, blieb man bei der Pneumonie auf dem Standpunkt der Autoinfektion stehen. Konnte man bei manchen Erkrankungen Dauerausseider oder Bacillenträger für die Weiterverbreitung der Erreger vielfach und maßgeblich verantwortlich machen, so schied diese Möglichkeit bei der Pneumonie scheinbar ja aus, da fast jeder Gesunde Träger des Keimes ist. Und doch haben die auf NEUFELDS klassischen Untersuchungen aufbauenden Arbeiten des letzten Jahrzehnts gezeigt, daß die epidemiologischen Verhältnisse bei der Pneumonie wesentlich komplizierter liegen und daß man wohl erst heute in der Lage ist, ein angenähert richtiges Bild des epidemiologischen Geschehens der Pneumokokkeninfektionen zu zeichnen.

2. Die Bedeutung der Pneumokokkentypen für das Verständnis der Epidemiologie der Pneumokokkeninfektionen.

Die dank NEUFELDS und seiner Mitarbeiter sowie der amerikanischen Arbeiten ermöglichte Aufteilung der Pneumokokken in die drei fixen Typen I, II und III und die Gruppe IV oder X (näheres siehe S. 143) ließ eine weitgehende Analyse der bei gesunden und kranken Menschen sich findenden Pneumokokken zu. Ohne mich in diesem Abschnitt in Einzelheiten verlieren zu wollen, seien die wichtigsten Befunde der ersten sich auf die Typendifferenzierung stützenden Arbeiten, besonders von DOCHEZ und AVERY, sowie STILLMAN kurz erwähnt, um prägnant das umwälzende dieser Studien für das Verständnis des epidemiologischen Geschehens darlegen zu können.

Wäre die alte Ansicht von der (fast) ausschließlichen Bedeutung der Autoinfektion für die lobäre Pneumonie richtig, dann hätte man bei der Untersuchung gesunder Menschen die gleiche oder eine ähnliche Typenverteilung finden müssen wie bei an Pneumonie erkrankten Personen. Mit aller Sicherheit kann heute festgestellt werden, daß große Unterschiede vorliegen. NEUFELD und SCHNITZER geben in ihrer ausgezeichneten Zusammenstellung zahlreiche Befunde der verschiedensten Autoren an, worauf verwiesen sei. Nach den amerikanischen Arbeiten des Rockefeller-Instituts, sowie den im Anschluß hieran durchgeführten Untersuchungen im Bellevuehospital in New York an mehreren Tausend Pneumoniefällen sehen wir in etwa 35% Typ I, 30% Typ II, 10% Typ III und in etwa 25% Pneumokokken der Gruppe IV als Erreger. Hingegen wurden bei Gesunden die fixen Typen nur ausnahmsweise festgestellt, die Gruppe IV überragte bei weitem. Jedoch wurden gerade bei der Untersuchung Gesunder in den verschiedenen Ländern und von den einzelnen Untersuchern sehr wechselnde Resultate erzielt. Hierüber wird im folgenden Abschnitt weiteres zu sagen sein. Wenn wir aber von einzelnen wenigen Arbeiten absehen, kann auf Grund des bisher vorliegenden Materials die unterschiedliche Verteilung der Pneumokokken bei Gesunden und Kranken nicht mehr bestritten werden. Ja, wir können noch erheblich weiter gehen, indem wir feststellen müssen, daß die gleichen Unterschiede nicht nur bestehen zwischen den Pneumokokkentypen von croupöser Pneumonie auf der einen und von Gesunden auf der anderen Seite. Vielmehr machen sich nach vorwiegend eigenen Untersuchungen die Differenzen in der Weise geltend, daß wir hinsichtlich der Typenverteilung den Befunden bei gesunden Menschen, bei Bronchitiden, Rhinitiden, unkomplizierten Grippeinfektionen, im weitesten Umfange bei allen Katarrhen der oberen Luftwege gegenüberstellen müssen diejenigen Pneumokokkeninfektionen, die wir als lobäre oder croupöse Pneumonie, Peritonitis, Meningitis, Otitis auch pathogenetisch scharf von den genannten anderen Erkrankungen der Atemungswege unterscheiden können. Wie später (S. 177) dargelegt wird, zeigen auch die Pneumokokkenuntersuchungen bei Bronchopneumonien ein erheblich von dem der lobären Pneumonie abweichendes Bild. Gerade diese letzteren Untersuchungen an einem Krankheitsbild, das so sehr von dem der lobären Pneumonie hinsichtlich Epidemiologie und Pathogenese differiert, unterstreichen aufs beste die Wichtigkeit der Typenunterscheidung für die Erweiterung unserer Erkenntnisse über das epidemiologische Geschehen bei den menschlichen Pneumokokkeninfektionen.

Diese Ausführungen mögen Veranlassung zu der Annahme geben, daß die Bedeutung des Krankheitserregers gerade bei der Pneumonie über Gebühr betont wird. Vor allen Dingen wird der Anhänger der Autoinfektionstheorie, die meines Erachtens bei den Lungenentzündungen nur noch Geltung für die Bronchopneumonie, sowie postoperative und manche hypostatische Pneumonien hat, die Disposition zu sehr in den Hintergrund gerückt sehen. In gewisser Weise muß dies zutreffen, da wir den Begriff der Disposition viel weiter gefaßt wissen wollen. Mit U. FRIEDEMANN erkennen wir in dem Begriff der Immunitätslage diejenige Größe, die für die Entstehung, für die Verbreitung und für den Verlauf gerade der Pneumokokkeninfektionen eine beherrschende Rolle spielt. Der Begriff der Immunitätslage bedeutet weder eine einseitige Bevorzugung der Disposition des Wirtsorganismus, seiner Reaktionsbereitschaft, noch ein in den Vordergrundstellen des Erregers, seiner Virulenz oder seiner noch hypothetischeren Virulenzsteigerung. Zweifellos wird das Krankheitsbild durch die Eigenschaften des Erregers ebenso beherrscht wie durch die „Disposition“, wie durch die Eigenschaften des befallenen Makroorganismus. *Die Immunitätslage stellt darum — und hierfür ist die Pneumonie ein klassisch zu nennendes Beispiel! — die Resultante dar aus der Virulenz des Parasiten und aus der Abwehrbereitschaft des Wirtsorganismus im weitesten Sinne.* Neben amerikanischen und englischen haben gerade auch eigene umfangreiche Untersuchungen wichtige Beiträge zu dieser Frage liefern können. In besonderer Beziehung zur Pneumoniefrage werden vorstehende Darlegungen aber nur ermöglicht, weil wir durch die Typendifferenzierung in der Lage sind, einen so viel feineren Einblick in das epidemiologische, pathogenetische und immunbiologische Bild zu gewinnen.

Nach diesen orientierenden Ausführungen wird es die Aufgabe sein, auf Grund der letzten Ergebnisse die Typenverteilung bei gesunden und kranken Menschen zu beschreiben. Viele, vorwiegend ältere Arbeiten sind in der letzten Zusammenstellung von NEUFELD und SCHNITZER (1928) zum Teil bis zum Jahre 1927 noch berücksichtigt worden. Hinsichtlich dieser Literatur verweise ich im allgemeinen auf diese ausgezeichnete Monographie. Jedoch mußten naturgemäß von den Verfassern die epidemiologischen Fragen relativ kurz zur Darstellung gebracht werden, so daß ich auch gelegentlich auf besonders wichtige ältere Arbeiten zurückgreifen muß. Es sei besonders betont, daß bei NEUFELD und SCHNITZER die für das epidemiologische Verständnis so überaus wichtigen Fragen der Typendifferenzierung bei anderen Pneumokokkeninfektionen, außer der lobären Pneumonie, keine oder doch nur eine unwesentliche Berücksichtigung gefunden haben. Hierbei ist jedoch zu bedenken, daß umfangreichere Untersuchungen bei anderen Infektionen, wie Empyemen, Ohreiter, Peritonealexsudaten usw. im allgemeinen erst jüngeren Datums sind.

3. Die Verteilung der Pneumokokkentypen bei Gesunden.

Wie bereits kurz in dem vorigen Abschnitt auseinandergesetzt, konnten bei Gesunden durchweg nicht dieselben Typen gefunden werden wie bei Pneumoniern. So wurden nach den Untersuchungen des Rockefeller-Instituts unter 297 Gesunden in 116 Fällen virulente Pneumokokken festgestellt, die aber nur in einem Fall dem Typ I, in keinem Fall dem Typ II zugehörten. Neben einmaligen, nur über kurze Zeit durchgeführten Untersuchungen von SYDENSTRICKER und SUTTON, SAILOR, HALL, WILSON und MC COY, von CHRISTENSEN,

LISTER, GORDON, die gleichfalls das seltene Auftreten der fixen Typen bei Gesunden beobachteten, liegen aus Deutschland ähnliche kurzfristige Versuche nur vor von SEITZ und BÜRGERS und HERZ. Bei diesen Autoren ist im Gegensatz zu den genannten ausländischen Arbeiten die relative Häufigkeit der fixen Typen bemerkenswert. Bei BÜRGERS und HERZ, die selbst größere Versuchsreihen verlangen, dürfte der Grund wohl in der geringen Größe des Materials liegen. Auch SEITZ untersuchte nur ein kleines Material von 53 gesunden Personen, bei denen er auffälligerweise nur zweimal virulente Pneumokokken im Speichel fand. Ich möchte dieses Resultat als einen Zufallsbefund werten, da ich selbst bei vieljährigen Untersuchungen viel zahlreichere Pneumokokkenbefunde erheben konnte.

Einen erheblichen Schritt weiter führten die Untersuchungen von ROSENAU, FELTON und ATWATER, sowie von POWELL, ATWATER und FELTON. Zunächst untersuchten sie 180 nicht mit Pneumoniern in Berührung gekommene Personen, bei denen sie in 47,3% (virulente) Pneumokokken fanden. Diese gehörten in 2,2% dem Typ I, in 4,4% dem Typ II, in 9,9% dem Typ III und in 83,5% der Gruppe IV an. Im großen und ganzen stimmen diese Resultate überein mit den ersten Untersuchungen des Rockefeller-Instituts, worüber sich eine Tabelle bei NEUFELD und SCHNITZER (S. 993) findet, auf die verwiesen sei. Viel wichtiger als diese Untersuchungen ist jedoch eine zweite Untersuchungsreihe von POWELL, ATWATER und FELTON, die sich nicht auf einmalige Untersuchungen beschränkte. Diese Autoren untersuchten in Boston während des Winters 1923/24, zwischen September und März, 20 ältere Schüler, 26 Medizinstudenten, 23 im Laboratorium beschäftigte Personen und 24 Krankenpflegerinnen wiederholt (jedoch nicht in regelmäßigen Abständen und nicht gleichmäßig häufig!) auf die Anwesenheit von Pneumokokken im Rachen. Die Technik ihrer Untersuchungen sei deswegen kurz angegeben, weil M. GUNDEL und H. LINDEN (2 und 3) in später durchgeführten, viel umfangreicheren Untersuchungen sich nicht dieser komplizierten Methode bedienten.

Die amerikanischen Autoren reinigten zunächst die Zahnreihen und die vordere Mundpartie der Versuchspersonen durch Spülung mit 30 ccm physiologischer NaCl-Lösung; jetzt ließen sie mit 30 ccm frischer NaCl-Lösung 1—3 Minuten gurgeln. Die Gurgelflüssigkeit wurde hierauf eine Stunde bei 3000 Touren zentrifugiert, der Bodensatz mit ein wenig Kochsalzlösung aufgenommen und einer Maus intraperitoneal einverleibt. Das Bauchhöhlenexsudat wird nach 6 Stunden mit feiner Capillare aufgenommen, mikroskopisch untersucht und gleichzeitig auf Serumbouillon und Blutagar verimpft. Nach dem Tode des Versuchstieres werden außerdem Herzblutaussaat vorgenommen. Alle gallelöslichen und Inulin vergärenden, also verdächtigen Kolonien wurden auf ihre Agglutinierbarkeit durch die drei Typensera geprüft. Außerdem wurde gleichzeitig die Virulenz der gezüchteten Stämme durch intraperitoneale Injektion von 0,5 ccm fallender Verdünnungen 18stündiger Bouillonkulturen festgestellt.

Bei diesen insgesamt 418 Untersuchungen an 93 Personen wurden 266mal (mäusevirulente) Pneumokokken gefunden. Diese verteilten sich auf die vier Typen, wie folgt: Typus I: 4,3%, Typus II (einschließlich der „atypischen“ II-Stämme, näheres hierüber siehe S. 144): 6,7%, Typus III: 10,7% und Gruppe IV: 78,3%. Während die Pneumoniesterblichkeit in der Berichtszeit ein deutliches Maximum im Dezember, einen mäßigen Rückgang im Januar und Februar und ein erneutes Ansteigen im März und April aufwies, wurden die meisten Pneumokokkenträger bei den in Frage stehenden Personen im September und Januar gefunden. Wie aus den Prozentzahlen ersichtlich ist,

überragte die Gruppe IV bei weitem. Gegenüber den älteren Untersuchungen waren bei dieser Versuchsreihe Typ I- und Typ II-Träger etwas häufiger, während die Typ III-Häufigkeit als ziemlich gleich gefunden wurde. Bedeutungsvoll ist nun die Feststellung, daß die fixen Typen I, II und III fast nie länger als 1 Monat bei einer Person nachweisbar waren und daß nur 4 von den 93 untersuchten Personen sich während der allerdings teilweise sehr kurzen Beobachtungszeit als frei von Mäusevirulenten Pneumokokken zeigten. Ungefähr bei der Hälfte der untersuchten Personen fand sich einmal ein Pneumococcus der fixen Typen, so daß man auf Grund dieser Untersuchungen zu der Annahme berechtigt erscheint, daß jeder vermutlich im Laufe eines Jahres von einem dieser Typen befallen werden dürfte (siehe auch NEUFELD und SCHNITZER und die von diesen Forschern vertretene Durchseuchungstheorie). Obwohl viele der gezüchteten Stämme eine sehr beträchtliche Mäusevirulenz besaßen, erkrankte doch nur eine der untersuchten Personen an Pneumonie, trotzdem gerade die Typ I- neben den Typ III-Stämmen am virulentesten waren. Aus ihren keineswegs zahlreichen Untersuchungen schließen POWELL und Mitarbeiter jahreszeitliche Schwankungen in der Häufigkeit und in der Virulenz der verschiedenen Pneumokokkentypen.

Wenn auch diese, soeben beschriebenen Untersuchungen von POWELL, ATWATER und FELTON einen erheblichen Schritt vorwärts für unser epidemiologisches Verständnis der menschlichen Pneumokokkeninfektionen bedeuten, bleiben doch eine ganze Reihe weiterer Fragen ungelöst bzw. erscheinen in ihrer Beantwortung als nicht genügend gesichert. Dafür war auch einmal die Zahl der Untersuchungen zu gering, andererseits ferner sowohl die Untersuchungsdauer als die Zahl der Entnahmen bei einer Versuchsperson zu niedrig und unregelmäßig. Erforderlich erschienen Untersuchungen noch zu sein, die über einen viel längeren Zeitraum bei einer großen Zahl von Versuchspersonen in zahlreichen und regelmäßigen Abständen durchgeführt werden müßten. Ferner waren jene Fragen noch ungelöst, die die jahreszeitlichen Unterschiede in der Häufigkeit der Pneumokokken und ihrer Typen betrafen und die vor allem auch die verschiedenen Altersklassen genügend berücksichtigten.

M. GUNDEL und H. LINDEN (2 und 3) versuchten die hier vorliegenden Lücken durch umfangreiche Untersuchungen auszufüllen, die im Januar 1929 begannen und sich bis in den Winter 1930 erstreckten. Die Technik ihrer Untersuchungen war wesentlich unkomplizierter als die der amerikanischen Autoren. GUNDEL und LINDEN beschränkten sich auf die Verarbeitung des Sputums, da bei ihren Untersuchungen immer gleichzeitig an einem Tage eine große Zahl von Versuchspersonen auf die Anwesenheit von Pneumokokken untersucht wurde. Auch war gerade bei Schulkindern, von denen an einem Tag stets eine Schulklasse mit etwa 40 Schülern zu prüfen war, eine möglichst einfache Entnahme erforderlich. Sowohl die Schulkinder als auch die erwachsenen Versuchspersonen wurden vor jeder Entnahme stets entsprechend belehrt, die Entnahme wurde immer beaufsichtigt, so daß mit großer Sicherheit anzunehmen ist, daß in nahezu allen Proben nicht nur Mundflüssigkeit, sondern auch Rachenschleim erhalten wurde. Neben vielen (aber nicht bei jeder Untersuchungsreihe wegen des zu beträchtlichen Arbeits- und Materialaufwandes durchgeführten) kulturellen Sputumuntersuchungen wurde mit 0,5 ccm des

Auswurfes je eine weiße Maus intraperitoneal infiziert. Nach dem Tode der Versuchstiere wurde das Herzblut kulturell auf Blutagar-, oft auch auf Levinthalagarplatten ausgestrichen. Direkte mikroskopische Präparate des Herzblutes, des Peritonealexsudates der Mäuse und des Sputums der Versuchspersonen vervollständigten die Diagnosestellung. Die Verfasser sind überzeugt, daß die von ihnen angewendete Methode die für Massenuntersuchungen allein durchführbare und, was die Pneumokokkenausbeute anbetrifft, völlig ausreichende ist. Ihrer Ansicht nach besitzt sie sogar noch erhebliche Vorteile gegenüber der amerikanischen, indem es ihnen nämlich möglich war, die Untersuchungen nicht nur auf den Nachweis von Pneumokokken zu beschränken, diese vielmehr bei gleichem Materialaufwand auf Influenza-, Friedländerbacillen und hämolytische Streptokokken auszudehnen (z. B. auch durch kulturelle Untersuchung des Peritonealexsudates). Die durch Kultivierung des Herzblutes erhaltenen (mäusevirulenten!) Pneumokokken wurden dann „typisiert“. An dieser Stelle sei ganz kurz ein möglicher Einwand besprochen, der gegen die Gültigkeit der Versuche von GUNDEL und LINDEN (2) angeführt werden könnte, nämlich des Einwandes von der Nichtberücksichtigung der avirulenten Pneumokokken. Wenn ich selbst auch an ihrer Existenz nicht mehr zweifle, so bin ich doch, besonders auf Grund zahlreicher eigener Untersuchungen von Leichenlungen, davon überzeugt, daß als Erreger der Pneumokokkeninfektionen der Lungen nur der mäusevirulente Keim in Betracht kommt, daß also der alte Satz von Mäusevirulenz *und* Menschenpathogenität bei den Pneumokokkenkrankungen der Lungen unbedingt heute noch zutreffend ist. Über die Bedeutung der avirulenten Pneumokokken in bakteriologischer Hinsicht wird auf S. 136—139, über die Bedeutung avirulenter Pneumokokken als Erreger anderer menschlicher Erkrankungen, speziell des *Ulcus serpens* und der Pneumokokkenconjunctivitis, auf S. 193 berichtet.

Die Untersuchungen von M. GUNDEL und H. LINDEN (2) sind nun in der Weise durchgeführt worden, daß über fast zwei Jahre 13 erwachsene Personen beiderlei Geschlechts (Mitglieder des Hygienischen Instituts Heidelberg), sowie durchschnittlich 86 Knaben im Alter von 11—12 und 14—15 Jahren aus zwei verschiedenen Schulen Heidelbergs auf die Anwesenheit von Pneumokokken in ihrem Sputum untersucht wurden. Alle diese Personen wurden zu ungefähr gleicher Zeit und möglichst häufig in meist monatlichen Abständen über alle Jahreszeiten untersucht. Es war besonders zu achten auf die Häufigkeit der Pneumokokken überhaupt, auf die Häufigkeit der verschiedenen Typen, auf die Dauer des Haftens besonders der fixen Typen bei den einzelnen Personen und auf die Beziehungen ihres Vorkommens zu den klimatischen Verhältnissen. Die Untersuchungen gewinnen dadurch erhöhte Bedeutung, daß außer den Pneumokokken auch Influenza- und Friedländerbacillen, sowie hämolytische Streptokokken in den Rahmen unserer Untersuchungen einbezogen worden sind. Nur durch die Einbeziehung aller jener Krankheitserreger, die außer den Pneumokokken mehr oder minder häufig bei den akuten Erkrankungen der Atmungsorgane gefunden werden, erschien vor allem die Klärung jener Frage möglich, wie häufig sich Schulkinder mit den verschiedenen Keimen auseinanderzusetzen haben, ob überhaupt je in dieser Altersklasse ein immunbiologisches Gleichgewicht hergestellt wird oder ob sich bei Untersuchungen über längere Zeit immer wieder neue Bilder der Bakterienverteilung zeigen.

Ich sehe mich veranlaßt, gelegentlich auf verschiedene Gesichtspunkte dieser allerdings über den Rahmen vorliegender Arbeit hinausgehenden Untersuchungen zu verweisen (näheres hierüber siehe bei M. GUNDEL und H. LINDEN, 2—5).

In einigen Versuchsreihen haben es M. GUNDEL und H. LINDEN zunächst unternommen, die Frage zu prüfen, wie häufig die einzelnen Versuchspersonen im Laufe derartig langer Beobachtungsreihen auf die Anwesenheit von Pneumokokken zu untersuchen sind. Da das Auftreten der fixen Typen nach diesen orientierenden Vorversuchen zweifellos durch Zufälle maßgebend beeinflußt wird, erschienen tägliche oder wöchentliche Untersuchungen eines großen Materials unzweckmäßig, etwa monatliche hingegen ausreichend zu sein. In zunächst 143 Untersuchungen an 13 erwachsenen Personen wurden 63mal Pneumokokken (44,1%) gefunden. Beziehungen zu den klimatischen Verhältnissen konnten nicht aufgedeckt werden. Die Verteilung auf die verschiedenen Typen war die folgende:

Typus	I:	2 Fälle =	1,5%	}	der Gesamtzahl der Untersuchungen
	„	II: 0 „ =	0%		
	„	III: 13 „ =	9,9%		
	„	IV: 48 „ =	33,5%		

Umgerechnet auf die Zahl der positiven Pneumokokkenbefunde ergeben sich für Typus I und Gruppe IV ungefähr die gleichen Prozentzahlen wie bei den auf S. 158 angeführten Resultaten von POWELL und seinen Mitarbeitern. Typus II fehlte gänzlich, während Typus III bei uns häufiger nachweisbar war als in Boston. Da keine der Versuchspersonen während der Untersuchungszeit mit Pneumoniern in Berührung gekommen war, ist aus den Versuchen von GUNDEL und LINDEN die außerordentliche Seltenheit vor allem der fixen „virulenten“ Typen bei gesunden Erwachsenen klar ersichtlich. Als ganz frei von Pneumokokken erwiesen sich während der Beobachtungszeit nur 2 von 13 Personen; interessant erscheint die Beobachtung, daß im allgemeinen pneumokokkenfreie Personen auch frei von anderen mäusevirulenten Keimen zu sein scheinen. Völlig ungeklärt erscheint vorläufig die immer wieder zu machende Beobachtung, daß Typus III an bestimmte Personen gebunden ist, bei denen er sich stets in großen Mengen und hoher Virulenz fand (siehe S. 202). In zahlreichen weiteren Untersuchungen, die außerhalb der bestimmten „Entnahmetage“ bei Erkältungen der Versuchspersonen vorgenommen wurden, ließ sich nur bei 4 von 9 einmal oder wiederholt stark erkälteten Personen ein auffallender Typwechsel beobachten, jedoch verdienen diese Befunde nur hinsichtlich des Typ III Beachtung.

Die Untersuchungsbefunde von POWELL und seinen Mitarbeitern, daß bei der Hälfte aller Untersuchten sich einmal ein Coccus der fixen Typen I—III findet, konnten damit durch GUNDEL und LINDEN nicht bestätigt werden. Und — entgegen der Ansicht von NEUFELD — sprechen diese *Ergebnisse gegen die Bedeutung einer allmählichen Immunisierung großer Bevölkerungsklassen durch wiederholte Aufnahme der fixen Typen zur Erklärung der relativen Seltenheit der (lobären) Pneumonie*. In diesem Zusammenhang erscheint bereits hier der Hinweis auf neuere Arbeiten von A. LAUCHE angezeigt, der die lobäre Pneumonie als eine allergische Entzündung ansieht, die sich nur in einem Organismus entwickeln kann, der durch vorausgegangene Infektionen mit dem gleichen Erreger sensibilisiert worden ist. Auf Grund des bisher vorliegenden

Tatsachenmaterials kann man wohl erst sagen, daß die lobäre Pneumonie nicht wegen der keineswegs zutreffenden weiten Verbreitung der fixen Typen (Durchseuchungstheorie!), vielmehr wegen des seltenen Vorhandenseins des Bedingungskomplexes nach E. GOTSCHLICH (dessen Realisierung zum Zustandekommen der Erkrankung erforderlich ist) und der Keimträger *relativ* selten auftritt. Hierfür spricht vor allem das seltene Vorkommen der fixen Typen bei über ein Jahr lang beobachteten Gesunden, bei denen von GUNDEL und LINDEN Typ I- und Typ II-Keimträger überhaupt vermißt wurden. Hierfür spricht ferner, daß Broncho- oder Herdpneumonien viel zahlreicher beobachtet werden, bei denen von GUNDEL und LINDEN fast ausschließlich (S. 180) Gruppe IV nachgewiesen wurde, und daß diese IV-Infektionen — unschwer erklärbar durch die weite Verbreitung dieser Keime — als Autoinfektionen aufzufassen sind.

Die erstmalig von mir mit LINDEN durchgeführten Untersuchungen an Schulkindern erscheinen geeignet, diese an einer beschränkten Zahl von Erwachsenen gewonnenen Resultate aufs beste zu erweitern. Unsere Ergebnisse in den beiden Schulklassen sind in den Tabellen 5 und 6 zusammengefaßt.

Tabelle 5. Ebertschule.

Zahl der Untersuchungen	Zahl der Pneumokokkenbefunde	Typ I	Typ II	Typ III	Gruppe IV
583	334 = 57,3%	11 = 3,3%	14 = 4,2%	49 = 14,7%	260 = 77,9%
oder auf die Zahl von 583 Untersuchungen bezogen (47 Schüler):		1,9%	2,4%	8,4%	44,6%

Tabelle 6. Vangerowschule.

Zahl der Untersuchungen	Zahl der Pneumokokkenbefunde	Typ I	Typ II	Typ III	Gruppe IV
387	227 = 58,9%	6 = 2,7%	14 = 6,1%	40 = 17,6%	167 = 73,5%
oder auf die Zahl von 387 Untersuchungen bezogen (39 Schüler):		1,7%	3,6%	10,3%	43,1%

Im Gegensatz zu unseren Befunden bei Erwachsenen fanden wir bei diesen recht gut übereinstimmenden Schulkinderuntersuchungen jeden Knaben während der Beobachtungszeit von etwa 1½ Jahren als Träger von Pneumokokken. Die nur selten Pneumokokken beherbergenden Kinder sind beträchtlich in der Minderzahl. Die Gruppe IV überragt wieder bei weitem, wenn auch die fixen Typen insgesamt in dieser Altersklasse etwas häufiger feststellbar waren als bei Erwachsenen. Es zeigt sich hier fast ein ähnliches Bild wie bei den von uns durchgeführten Influenzastudien. Das zahlreichere Auftreten der Influenzabacillen bei Schulkindern führte sogar zu der Annahme eines Virusreservoirs in dieser Altersklasse. Im einzelnen sei noch festgestellt, daß von 86 *längere Zeit regelmäßig* untersuchten Knaben sich bei allen ein oder mehrere Mal Gruppe IV fand; in 15 Fällen wurde Typ I, in 21 Fällen Typ II und in 49 Fällen Typ III

festgestellt. Die fixen Typen I und II wurden also sehr selten — in 36 Fällen von 970 Untersuchungen! — festgestellt. Der Typ III nimmt zweifellos eine Übergangstellung ein, wenn wir nur die Häufigkeitswerte berücksichtigen wollen. Im Gegensatz zu den Typ-III- und IV-Befunden, wobei die ersteren häufig, die letzteren fast regelmäßig in mehreren Untersuchungen hintereinander erhoben wurden, war dies bei Typ I und II die Ausnahme. Bei 36 Schülern, die diese Typen beherbergten, fanden sich nur bei je einem Knaben diese Keime zweimal, bei einem weiteren dreimal hintereinander. Die Sonderstellung der Typen I und II geht, unsere Ergebnisse an Erwachsenen bestätigend, also auch aus diesen umfangreichen Untersuchungsreihen einwandfrei hervor.

Im Verlauf dieser Studien konnten eine Reihe nicht uninteressanter Einzelbeobachtungen gesammelt werden, die kurz gestreift seien. Der Gesundheitszustand der Schüler wurde ähnlich wie der der Erwachsenen sorgfältig verfolgt. Wenn auch die vielen außerhalb der regelmäßigen Untersuchungen vorgenommenen Sputumentnahmen hinsichtlich der Pneumoniefrage nichts Wesentliches erbrachten, so sind doch wieder 7 Typ III-Befunde bei Kindern anlässlich leichter Bronchitiden auffällig, die für die Annahme von GUNDEL und LINDEN sprechen, daß gerade auch der Typ III in Übereinstimmung mit ihren Pneumokokkenuntersuchungen bei Bronchitiden (S. 181) eine pathogene Bedeutung bei leichteren Affektionen der Atmungsorgane spielen kann, was nach dem bisher vorliegenden Material für die Typen I und II abgelehnt werden muß. — Nach unserem Material konnten Beziehungen zwischen der Häufigkeit des Pneumokokkenvorkommens und klimatischen Verhältnissen nicht aufgefunden werden. — Während ich in meinen Influenzastudien mit LINDEN sehr schön das Wandern der Influenzabacillen durch die Schulklassen an der Hand von Klassenplänen aufzeigen konnte, blieben in dieser Hinsicht von uns durchgeführte Untersuchungen bei den Pneumokokken erfolglos. Wohl scheinen unter Zugrundelegung von 16 Untersuchungsreihen und deren Einzeichnung in die Klassenpläne vielerlei Beobachtungen auch für ein derartiges Wandern der Gruppe IV zu sprechen, irgendwelche Schlüsse können aber mit Sicherheit nicht gezogen werden. Für die fixen Typen I und II muß sogar ein solches „Wandern“ mit aller Sicherheit abgelehnt werden. Es ließen sich keinerlei Beziehungen zwischen Träger und Nächstinfiziertem aufdecken, meist waren bei der nächsten Untersuchung diese Typen verschwunden. Dieses Resultat spricht dafür, daß die Aufnahme der Typen I und II wahrscheinlich außerhalb der Klasse erfolgte. Die Keime verschwinden dann meistens schnell wieder, ohne daß sie an Klassenkameraden weitergegeben werden bzw. ohne daß sie sich bei diesen festsetzen können.

Betrachten wir zum Schluß dieses Abschnittes das bisher vorliegende Pneumokokkenmaterial von gesunden Menschen unter Zugrundelegung der Tabelle 7, dann ergeben sich die folgenden Gesichtspunkte.

Sowohl aus den amerikanischen als auch aus unseren Arbeiten geht hervor, daß sich *Pneumokokken in durchschnittlich 50% im Sputum gesunder Menschen finden*, bei Kindern scheinen sie noch etwas häufiger zu sein. *Mit aller Sicherheit ist das außerordentlich seltene Vorkommen der Typen I und II bei Gesunden feststellbar. Der Typ III nimmt schon eine Übergangstellung in seiner Häufigkeit zur Gruppe IV ein.* Aufgabe der späteren Abschnitte wird sein, diese bei der Untersuchung gesunder Menschen im Sputum aufgefundene Typenverteilung

Tabelle 7.

Autoren	Zahl der untersuchten Personen	Zahl der Untersuchungen	Zahl der Pneumokokkenbefunde %	Verteilung der Typen			
				Typ I %	Typ II %	Typ III %	Gruppe IV %
ROSENAU, FELTON und ATWATER .	180	180	91 = 47,3	2 = 2,2	4 = 4,4	9 = 9,9	76 = 83,5
POWELL, ATWATER und FELTON . .	93	418	266 = 63,6	4,3	6,7	10,7	78,3
GUNDEL und LINDEN	13 (Erwachsene)	143	63 = 44,1	2 = 3,2	0 = 0	13 = 20,6	48 = 76,2
GUNDEL und LINDEN	86 (Kinder)	970	561 = 57,8	17 = 3,0	28 = 4,9	89 = 15,9	427 = 76,1
GUNDEL und LINDEN	99	1113	624 = 55,9	19 = 3,9	28 = 4,5	102 = 16,4	474 = 75,9

der Pneumokokken unter Verwertung der Typenhäufigkeit bei Krankheitsprozessen zur Beantwortung unserer Fragestellungen über die Epidemiologie und Pathogenese der Pneumonie heranzuziehen.

4. Die Verteilung der Pneumokokkentypen bei Gesunden in der Umgebung Pneumoniekranker.

Die moderne Auffassung über das Zustandekommen der lobären Pneumonie geht dahin, daß ein geeigneter Erreger auf einen empfänglichen Organismus trifft. Von maßgeblicher Bedeutung für die Entstehung einer Pneumonie sind darum alle jenen (erforderlichen) Faktoren, die eine Infektionsmöglichkeit schaffen und erhöhen. Da man bis vor kurzem die lobäre Pneumonie nicht als eine Infektionskrankheit im eigentlichen Sinne ansah, ist man diesen Möglichkeiten nicht nachgegangen. Man begnügte sich bisher mit der Annahme einer Virulenzsteigerung zur Erklärung der Autoinfektion im disponierten Organismus, die geeignet erschien, das Zustandekommen der allermeisten, vereinzelt auftretenden Krankheitsfälle zu erklären.

Abgesehen von einer großen Zahl tierexperimenteller Untersuchungen, über die an anderer Stelle berichtet wird, geht jedoch aus zahlreichen Umgebungsuntersuchungen von Pneumoniekranken hervor, daß die Pneumoniker als Infektionsquellen in Betracht kommen *müssen*. STILLMAN hat als erster umfangreiche Untersuchungen des Speichels gesunder Personen auf Pneumokokken durchgeführt, die teils mit Pneumoniern in Berührung gekommen sind, teils jedoch während der Untersuchungsdauer nicht mit solchen in Berührung gekommen waren. In der Tab. 8 wird eine Übersicht seiner Ergebnisse gebracht. Es fanden sich hiernach bei mit Pneumoniern in Berührung gekommenen Personen in 44% Träger der fixen Typen gegenüber 47,1% bei solchen, die nicht mit Pneumoniern in Berührung gekommen waren. Auf Grund der Ergebnisse von GUNDEL und LINDEN (S. 161) sind jedoch bei einer solchen Betrachtung die III-Fälle herauszunehmen. Man sieht dann, da man auch die atypischen Typ II-Befunde (vgl. S. 144) vorläufig vernachlässigen kann, daß bei Umgebungs-

untersuchungen nach STILLMAN in 11,5% die Typen I und II dann gefunden wurden, wenn sich in der Umgebung Pneumoniekranken befinden, gegenüber nur 0,8% bei den Kontrollen!

Tabelle 8.

	Zahl der Untersuchungen	Typ I %	Typ II %	Typ II atyp. %	Typ III %	Gruppe IV %	Zahl der Pneumokokkenbefunde
Personen in der Umgebung Pneumoniker	942	34=7	22 = 4,5	74 = 15	85 = 17,5	271 = 55,8	486
Keine Pneumoniker in der Umgebung	297	1=0,8	0	22 = 18,2	34 = 28,1	64 = 52,9	121

Diese Resultate werden unterstrichen durch die an kleinerem Material gewonnenen Ergebnisse von SEITZ, der bei Pflegern und Angehörigen von Pneumoniern in 22,5%, bei anderen Personen hingegen nur in 3,7% virulente Pneumokokken züchten konnte. Besonders eingehende Untersuchungen über das Vorkommen von Pneumokokken bei Personen in der Umgebung von Pneumoniefällen liegen schließlich noch aus dem Jahre 1926 von ROSENAU, FELTON und ATWATER vor. Diese Autoren führten Umgebungsuntersuchungen bei 28 Pneumoniefällen durch, von denen 23 auf Typus I und 5 auf Typus III entfielen. Unter 216 Personen aus der Umgebung von Typ I-Pneumonien fanden sich 8 = 3,7% Typ I-Träger, unter 54 Personen in der Umgebung von Typ III-Pneumonien 6 = 11,2% Typ III-Träger. Vergleichen wir dieses Ergebnis der Umgebungsuntersuchungen mit gleichzeitig durchgeführten Untersuchungen der Verfasser an nicht mit Pneumoniern in Berührung gekommenen Personen (Kontrollen), dann dürften die Unterschiede, wie sie aus der Tabelle 9 hervorgehen, ähnlich deutlich werden wie bei den Resultaten von STILLMAN. (Ihrer Tabelle 3, unserer Tabelle 9, haben die Autoren ein etwas anderes Material zugrunde gelegt: daher die Unterschiede!)

Tabelle 9.

Personen	Zahl der Untersuchungen	Zahl der Pneumokokkenbefunde	Typus I %	Typus II (einschl. atyp.) %	Typus III %	Gruppe IV %	
Kontrollen . . .	180	91	2 = 2,2	4 = 4,4	9 = 9,9	76 = 83,5	} der Pneumokokken-Befunde
Kontaktpersonen	270	124	10 = 8,1	6 = 4,8	22 = 17,8	86 = 69,3	

Da Typ II-Pneumonien während der Untersuchungszeit nicht beobachtet wurden, erscheinen diese Befunde von ROSENAU und Mitarbeitern noch gesicherter. Keimträger des Typ I fanden sich unter Kontaktpersonen fast 4mal, des Typ III fast 2mal so häufig als bei den Kontrollen.

Man hat sich aber nicht nur auf die Untersuchung von Speichel beschränkt; STILLMAN hat seine Untersuchungen ausgedehnt auf den Staub von Krankenzimmern, in denen Pneumoniker lagen. Er fand die folgenden beträchtlichen Differenzen: Im Staub von Krankenzimmern, in denen keine Pneumonie-kranken lagen, stellte er in 18 von 62 Fällen Pneumokokken fest und zwar:

Typus I: 1 = (5,5%)
 „ II: 0
 „ II: 7 = (38,6%) „atypische Pneumokokken“
 „ III: 2 = (11%)
 „ IV: 8 = (44,4%).

Hingegen konnte er aus dem Staub von Zimmern mit pneumonischen Insassen bei an sich schon zahlreicheren Pneumokokkenbefunden (74mal in 183 Fällen) weit zahlreicher die Typen I und II finden:

Typus I: 25 = 33,8%!
 „ II: 23 = 31,1%!
 „ II: 4 = 7,4% „atypische Pneumokokken“
 „ III: 2 = 2,7%
 „ IV: 20 = 27%

Ganz abgesehen davon, daß bereits aus diesen Untersuchungen die über-ragende Bedeutung der Typen I und II als Erreger der menschlichen lobären Pneumonien hervorgeht, resultiert vor allem auch, daß ein Pneumoniker als Infektionsquelle für die Weiterverbreitung von Pneumokokkeninfektionen in Betracht kommen *muß*. Wenn Pneumoniekranken auch bei der beträchtlichen Immunität des Menschen nur außerordentlich selten direkt zur Ausbreitung der Pneumonie führen, so veranlassen sie doch bei immunen Personen eine mehr oder minder lange Trägerschaft. *Diese Keimträger dürften die wichtigste Infektionsquelle darstellen.* An dieser Stelle werden wir bei unseren späteren Ausführungen über die Epidemiologie und Pathogenese der lobären Pneumonie einzusetzen haben (s. Abschnitt III, 8, S. 194f.).

5. Die Verteilung der Pneumokokkentypen bei der lobären Pneumonie und bei Empyemen.

Da nach dem heutigen Stande der pathologisch-anatomischen Wissenschaft eine befriedigende Einteilung der Lungenentzündungen noch nicht gefunden ist (LAUCHE), kann auch von uns bei der Besprechung des bisher vorliegenden, bakteriologisch untersuchten Materials nicht immer mit aller Sicherheit eine Trennung der verschiedenen Pneumonieformen durchgeführt werden. Jedoch werde ich bestrebt sein, soweit es irgend möglich ist, mich unter Berufung auf pathologisch-anatomische Untersuchungen nach der folgenden Einteilung von KAUFMANN-LAUCHE zu richten:

- I. Entzündungen ohne Einschmelzung des Lungengewebes:
 - A. Die lobären Lungenentzündungen.
 - B. Die herdförmigen Lungenentzündungen.
 - C. Die „interstitiellen Lungenentzündungen“.
- II. Entzündungen mit Einschmelzung des Lungengewebes.
 - D. Der Lungenabsceß.
 - E. Der Lungenbrand (Lungengangrän).
- III. Entzündungen des Brustfelles.

Auf Grund des vorliegenden Materials werde ich mich im wesentlichen auf die Darstellung der lobären Pneumonie und der Empyeme in diesem Abschnitt, der herdförmigen oder Bronchopneumonien in dem Abschnitt 6 beschränken können.

In der überwiegenden Mehrzahl der lobären Pneumonien ist der Erreger dieses Krankheitsbildes der Pneumococcus (*Streptococcus lanceolatus*), der sowohl im Auswurf als auch in den Alveolen und in den bindegewebigen Septen der Lungen nachweisbar ist. Zweifellos ist aber der Pneumococcus nicht der einzige Erreger der lobären Pneumonie. Entgegen vielen gegensätzlichen Ansichten dürfte man aber bei einwandfreier Methodik jedoch nur ausnahmsweise andere Keime finden. Auch ist hierbei zu bedenken, daß bei derartigen Infektionen das Krankheitsbild häufig einen anderen Verlauf zeigt, bei FRIEDLÄNDER-Pneumonien z. B. besonders bösartig erscheint. Wenn ich selbst auch in meinem, allerdings relativ kleinen Material von bisher 76 Fällen von lobärer Pneumonie stets Pneumokokken als Erreger nachweisen konnte, so ist doch anzunehmen, daß man ohne gröbere methodische Fehler gelegentlich auch andere Keime als Erreger dieses Krankheitsbildes findet, wahrscheinlich aber nur dann, wenn sich sowohl klinisch als auch anatomisch gewisse Abweichungen von den typischen Pneumokokkenpneumonien auffinden lassen. Hier stehen noch sorgfältigere pathologische und bakteriologische Untersuchungen aus. Ich verweise in diesem Zusammenhang auf meine mit Linden erhaltenen Befunde bei der Untersuchung mehrerer Hundert Lungen aus dem Heidelberger Pathologischen Institut, über die kurz auf S. 183 berichtet wird.

Die mit den modernsten Methoden erhaltenen Untersuchungsergebnisse vom AVERY, CHICKERING, COLE und DOCHEZ zeigen nach der nachfolgenden Zusammenstellung das gelegentliche, sehr seltene Vorkommen anderer Mikroorganismen als Erreger der akuten lobären Pneumonie:

- 454mal Pneumokokken;
- 3 „ Pneumobacillen (FRIEDLAENDER);
- 6 „ Influenzabacillen;
- 7 „ *Streptococcus pyogenes*;
- 1 „ *Streptococcus mucosus*;
- 3 „ *Staphylococcus aureus*;
- 6 „ Mischinfektionen von *Staphylococcus aureus*, Pneumobacillen, Influenzabacillen, *Streptococcus pyogenes* und *viridans*.

Wenn man von 49 unsicheren Ergebnissen dieser Untersuchungsreihe von 529 Krankheitsfällen absieht, fanden sich nur in 26 von 480 lobären Pneumonien andere Krankheitskeime als Pneumokokken, die danach selbst in 454 von 480 Pneumonien gezüchtet werden konnten. Nach einer späteren Arbeit von COLE fand er als Erreger der typischen lobären Pneumonie ausschließlich Pneumokokken, andere Mikroorganismen fand er nur bei atypischen und herdförmigen Pneumonien. Es ist anzunehmen, daß in dem oben besprochenen Material auch atypische Pneumonien enthalten sind, und daß sich gerade bei diesen Fällen andere Bakterien als Pneumokokken fanden. Schon dieses Material zeigt die fast ausschließliche Bedeutung der Pneumokokken als Erreger der typischen lobären Pneumonie. Eine genaue Analyse des Krankheitsbildes, häufig auch eine Überprüfung des ersten bakteriologischen Befundes durch eine oder mehrere Nachuntersuchungen (M. GUNDEL und H. LINDEN [1 und 2]), erscheinen mir geeignet,

unter Umständen sogar eine Aufteilung der verschiedenen Pneumonien nach ätiologischen Gesichtspunkten zu ermöglichen.

In einer zweiten noch größeren Untersuchungsreihe aus dem Bellevue-Hospital in New York berichten CECIL, BALDWIN und LARSEN über bakteriologische und klinische Studien an 2000 Fällen von lobärer Pneumonie, die während 5 Jahren in gemeinsamer Arbeit mit den Klinikern eingehend bearbeitet worden sind. Die Häufigkeit der verschiedenen Erreger ergibt sich aus nachfolgender Zusammenstellung:

Pneumokokken	in 1913 Fällen =	95,65%
Hämolytische Streptokokken	76 „ =	3,8%
FRIEDLAENDER-Bacillen	8 „ =	0,4%
Influenzabacillen	1 „ =	0,05%
Staphylococcus aureus	2 „ =	0,1%

Auch aus diesem Material geht wieder die überragende Bedeutung der Pneumokokken hervor; hinzukommt, daß die Verfasser selbst den anderen bakteriologischen Befunden zum Teil recht kritisch gegenüberstehen. Eine meines Erachtens zu beträchtliche Rolle spielen die Mischinfektionen, die in 24,5% beobachtet wurden. Am häufigsten fanden sich hierbei hämolytische Streptokokken und Influenzabacillen. Influenzabacillen beispielsweise in 330, hämolytische Streptokokken in 82 Fällen. Weder eigene Beobachtungen noch zahlreiche bakteriologische Untersuchungen von anderen Seiten haben während der eigentlichen Krankheit bei der typischen lobären Pneumonie auch nur annähernd so häufig Mischinfektionen feststellen können. Eine Erklärung für dieses abweichende Verhalten des Materials von CECIL und seinen Mitarbeitern kann vorläufig nicht gegeben werden.

Eine große Reihe von Untersuchungen aus fast allen Ländern liegen bereits über die *Typenverteilung* bei der lobären Pneumonie vor. Trotz vieler, zuweilen recht weitgehender Abweichungen in der prozentualen Typenverteilung ist doch an dem einen Ergebnis nicht zu zweifeln, daß für die größte Mehrzahl der lobären Pneumonien die Typen I und II mit etwa 60—70% als Erreger anzusehen sind. Die stark voneinander abweichenden Befunde der einzelnen Autoren gehen aus einer Tabelle hervor, die NEUFELD und SCHNITZER auf S. 985 ihrer Monographie bringen. An seinem großen Material fand STILLMAN den Typus I in 33%, Typus II in 32%, Typus III in 14% und Gruppe IV in 21%, NEUFELD und SCHIEMANN sahen an einem kleineren Material 29% I-, 19% II- und 10% III-Fälle. COLE berechnete für die von ihm beobachteten 700 Fälle diese Typenverteilung:

Typus I =	35%
„ II =	30%
„ III =	10%
Gruppe IV =	25%

Das umfangreiche, von CECIL, BALDWIN und LARSEN aus New York mitgeteilte Material von 1913 Pneumoniefällen zeigte schließlich die folgende Typenverteilung:

Typus I in 644 Fällen =	33,6%
„ II „ 368 „ =	19,1%
„ III „ 268 „ =	13,3%
Gruppe IV „ 633 „ =	33,1%

Aus den vorstehenden Zusammenstellungen scheint hervorzugehen, daß keine beträchtlichen Schwankungen in der Typenverteilung vorliegen, daß etwa $\frac{2}{3}$ aller Fälle durch die Typen I und II verursacht werden. Jedoch ist gerade nach den neuesten Untersuchungen über die Typenverteilung bei der lobären Pneumonie nicht zu bezweifeln, daß in den älteren Untersuchungen die Gruppe IV zu häufig festgestellt wurde. *Wie ich immer wieder betonen möchte, besteht bei einmaligen Untersuchungen stets die Gefahr, daß IV-Pneumokokken der Mundhöhle oder des Rachens den Tod der Versuchstiere bedingen und damit eine IV-Infektion vortäuschen, die bei dem Patienten gar nicht vorzuliegen braucht.* Die Einsendung von mehr Mundflüssigkeit statt Lungenauswurf ergibt fast regelmäßig derartige falsche Befunde! So haben M. GUNDEL und H. LINDEN (2) bei mehrfachen Untersuchungen bei jedem Fall einer lobären Pneumonie bisher nicht ein einziges Mal die Gruppe IV als Erreger dieses Krankheitsbildes finden können. Zwar finden sich in den von ihnen bisher beobachteten 76 Fällen von lobärer Pneumonie 8 IV-Infektionen, jedoch gehören diese 8 Fälle sämtlich in ihre ersten Versuchsreihen, bei denen nur einmalig untersucht wurde. Vielleicht fast alle, bestimmt aber ein großer Teil dieser IV-Infektionen sind meines Erachtens nicht unbedingt richtig diagnostiziert. Hierfür spricht auch der Nachweis typspezifischer I- oder II-Antikörper bei „IV-Pneumonien“, bei denen von anderer Seite oder von uns IV-Pneumokokken festgestellt wurden, in der Rekonvaleszenz aber I- oder II-Antikörper. Die Typenverteilung jener 76 Fälle von M. GUNDEL war die folgende:

Typus	I	in 38 Fällen	}	57 = 75%
	„	II „ 19 „		
	„	III „ 11 „		
Gruppe	IV	„ 8 „		

Berücksichtige ich aus meinem Material *nur* die *sicheren* lobären Pneumonien der letzten 2 Jahre, die *mehrfach* bakteriologisch untersucht wurden, dann resultiert diese Typenverteilung:

Typ	I	53 Fälle = 75%
	„	II 16 „ = 23%
	„	III 2 „ = 2%
Gruppe	IV	0 „ !

Ferner berichtete kürzlich WHITTLE über die Typenverteilung bei 11 von ihm untersuchten Fällen von lobärer Pneumonie:

Typus	I	7 Fälle
	„	II 2 „
	„	III 0 „
Gruppe	IV	2 „

Bei 9 von 11 Fällen fanden sich danach als Erreger die fixen Typen I und II. Ferner fanden noch ALSTON und STEWART bei 186 Lobärpneumonien diese Verteilung:

Typ	I	29%
	„	II 40%
	„	III 4%
Gruppe	IV	27%

Die überragende Bedeutung dieser beiden Pneumokokkentypen für die lobäre Pneumonie geht nach eigenen Untersuchungen besonders klar hervor aus der Häufigkeitsverteilung von I und II bei Empyemen. Bevor wir uns aber mit

dieser Frage beschäftigen, seien noch kurz die örtlichen sowie jahreszeitlichen Schwankungen in der Typenverteilung behandelt.

Auf die örtlichen Schwankungen ist oben bereits kurz eingegangen worden. Auch NEUFELD und SCHNITZER behandeln an Hand der von ihnen mitgeteilten Zusammenstellung diese Frage. Nicht zu bezweifeln ist, daß, so von GRIFFITH, gelegentliche örtliche Schwankungen von Jahr zu Jahr an allerdings kleinen Beobachtungsreihen festgestellt werden konnten. Es muß jedoch weiteren Untersuchungen vorbehalten bleiben, diesen nicht unwichtigen Fragenkomplex zu klären. CECIL fand mit seinen Mitarbeitern gewisse jährliche Schwankungen, die aber meines Erachtens zum Teil innerhalb der Fehlerquellen liegen. Allein gelegentliche Abweichungen in der IV-Häufigkeit sind geeignet, zum mindesten in dieser Pneumokokkengruppe, gewisse epidemiologische Besonderheiten zu erklären. Hier ist es besonders die Zunahme des Anteils der Gruppe IV bei der lobären Pneumonie zu Zeiten einer Influenzawelle; möglicherweise finden sich aber unter diesen Fällen eine Reihe von Mischformen von Lungentzündungen, die hinübergreifen in die Gruppe der Bronchopneumonien und die dadurch die Zunahme des Typs IV erklären können. Gerade das von mir gesammelte Material von Grippepneumonien zeigt ähnliche Verhältnisse; hier fanden wir sogar das ausschließliche Vorkommen von Mischinfektionen der Gruppe IV mit Influenzabacillen, das uns zu wichtigen epidemiologischen und pathogenetischen Schlüssen berechtigt (Näheres s. Abschnitt 6, S. 181). Exaktes Material über die Pneumokokken als Erreger der Pneumonien bei Kindern fehlt fast völlig; der Grund liegt in den Schwierigkeiten der bakteriologischen Diagnose, die ich für fast alle bisher erschienenen Arbeiten als nicht ausreichend ansprechen muß (vgl. S. 151 und 179). Eigene umfangreiche Untersuchungen über die Pneumokokkeninfektionen des Säuglings- und Kindesalters stehen vor dem Abschluß (vgl. später GUNDEL und SCHÄFER sowie GUNDEL und SCHWARZ, vgl. auch S. 176 und 187).

CECIL und Mitarbeiter haben ihr großes Material weiter aufgearbeitet hinsichtlich der Zusammenhänge zwischen Typenverteilung und Alter, Geschlecht sowie anderen Organerkrankungen. Die von ihnen erhobenen Befunde, die ich an meinem Material — ohne näher hier darauf eingehen zu wollen — vollauf bestätigen kann, sind aus den beiden Tabellen 10 und 11 ersichtlich:

Tabelle 10. Typenverteilung und Geschlecht.

Pneumokokkentypus	Männliche Patienten		Weibliche Patienten	
	Zahl der Fälle	%	Zahl der Fälle	%
I	545	35,1	82	25,8
II	312	20,2	50	15,7
III	194	12,5	69	21,8
IV	499	32,2	116	36,6
	<u>1550</u>		<u>317</u>	

Aus der Tabelle 10 resultiert, daß die Typen I und II sich beim männlichen Geschlecht offenbar etwas häufiger finden als beim weiblichen Geschlecht, während das umgekehrte für die III-Infektionen zu gelten scheint. Es ist aber

erforderlich, noch umfangreicheres Material zu sammeln, um endgültig zu dieser Frage Stellung nehmen zu können.

Interessanter sind die aus der Tabelle 11 sich ergebenden Beziehungen zwischen Typenhäufigkeit und Alter der Erkrankten:

Tabelle 11. Typenhäufigkeit und Alter.

Altersklassen	Typus I		Typus II		Typus III		Gruppe IV		insgesamt Fälle
	Fälle	%	Fälle	%	Fälle	%	Fälle	%	
10—20 Jahre	59	45,5	16	11,9	8	5,9	51	38,0	134
unter 30 Jahre	246	42,0	105	17,9	41	7,0	193	32,9	585
unter 40 Jahre	323	33,2	196	20,2	103	10,6	348	33,6	970
unter 50 Jahre	535	36,5	280	12,2	166	11,3	484	32,6	1465
über 50 Jahre	92	22,8	82	23,9	97	24,1	131	32,6	402
über 60 Jahre	32	20,0	22	13,7	54	33,7	55	34,1	163

Besonders erkennt man deutliche Unterschiede zwischen der I- und III-Häufigkeit in den verschiedenen Lebensaltern. Bei jüngeren Patienten überragt die I-, bei älteren die III-Häufigkeit. So finden wir im 2. Lebensjahrzehnt 45,5% aller lobären Pneumonien durch Typ I bedingt, bei Patienten unter 30 Jahren noch 42,0%; in den späteren Lebensjahrzehnten fällt die I-Häufigkeit immer weiter ab, um ein Minimum bei den über 60jährigen mit nur noch 20,0% zu erreichen. Gerade das umgekehrte Bild sieht man bei dem Typ III. Im 2. Lebensjahrzehnt nur 5,9%, dann 7%, 11% ausmachend, steigt die Typ III-Häufigkeit bei über 50jährigen auf 24%, bei über 60jährigen sogar auf über 33%. Auch in Norwegen macht RIDDERVOLD auf die besonders hohe Letalität der III-Pneumonien aufmerksam. Im Gegensatz zu diesen beiden Gruppen I und III ergeben sich für II und IV keine wesentlichen Schwankungen. Besonders das Auftreten der Gruppe IV zeigt eine bemerkenswerte Konstanz in ihrer Häufigkeit in den verschiedenen Lebensjahrzehnten (von 32,6—38,0%).

Es erscheint nicht unwichtig, noch eine letzte Zusammenstellung in der Tabelle 12 folgen zu lassen, die einige der soeben erhaltenen Befunde zusammenfaßt. In der Tabelle 12 werden nach CECIL und Mitarbeitern die Faktoren des Alters und des Geschlechts kombiniert mit der Häufigkeit der verschiedenen Typen.

Tabelle 12.

Geschlecht und Altersklassen	Typus I		Typus II		Typus III		Gruppe IV		Insgesamt Fälle
	Fälle	%	Fälle	%	Fälle	%	Fälle	%	
Männer unter 50 Jahren . . .	462	37,8	236	19,3	124	10,1	398	32,5	1220
Frauen unter 50 Jahren . . .	73	29,7	44	17,9	42	17,1	86	35,1	245
Männer über 50 Jahren . . .	83	25,1	76	23,0	70	21,2	101	36,3	330
Frauen über 50 Jahren . . .	9	12,0	6	8,3	27	36,1	30	41,6	72

Ein Vergleich der verschiedenen Zahlenkolonnen untereinander zeigt z. B. folgende interessanten Unterschiede. Typ I ist bei Männern unter 50 Jahren

3mal so häufig (37,8%) als bei Frauen über 50 Jahren (12,0%), auch Typ II zeigt ähnliche, wenn auch nicht ganz so deutliche Differenzen (19,3% bei Männern gegenüber 8,3% bei Frauen der genannten Altersklassen). Umgekehrt ist beispielsweise Typ III bei Frauen über 50 Jahren fast 4mal so häufig (36,1%) als bei Männern unter 50 Jahren (10,1%). Wir sehen danach z. B., daß 57,1% aller Fälle von lobärer Pneumonie bei Männern unter 50 Jahren durch die Typen I und II hervorgerufen wurden gegenüber nur 20,3% dieser Fälle bei Frauen über 50-Jahren, bei denen umgekehrt 77,7% der lobären Pneumonien durch die Typen III und IV bedingt erscheinen.

Auf diese Befunde, die für das Verständnis der Pathogenese der lobären Pneumonie sehr wichtig sind, werde ich in dem Abschnitt III, 8 zurückkommen müssen. Sie sprechen meines Erachtens zum Teil dafür, daß sich unter dem Material von CECIL eine nicht unbeträchtliche Zahl von Herdpneumonien befinden dürfte. Ich meine, daß diese Annahme gestützt wird durch die weiteren Feststellungen der Amerikaner über die Typenverteilung bei primären und sekundären Pneumonien, eine Aufteilung, die in der deutschen Literatur für die lobären Pneumonien nicht anerkannt wird. CECIL und Mitarbeiter teilen ihr Material auf in 53,2% primäre und 46,7% sekundäre lobäre Pneumonien; die Typenverteilung geht aus der folgenden Tabelle 13 hervor.

Tabelle 13.

	Typus I		Typus II		Typus III		Gruppe IV	
	Fälle	%	Fälle	%	Fälle	%	Fälle	%
Primäre Pneumonien	401	63,9	173	55,7	92	44,0	214	42,1
Sekundäre Pneumonien	226	36,0	137	44,2	117	55,9	294	58,8

Man ersieht aus der Zusammenstellung, daß Typus I bei den sekundären Formen nach CECIL nur in 36% gegenüber fast 64% bei den primären auftritt und daß umgekehrt die Gruppe IV in fast 59% bei den sekundären gegenüber 42,1% bei den primären beobachtet wurde. Die sekundären Pneumonien scheinen häufiger durch III und IV, die primären erheblich zahlreicher durch I und II bedingt. Es zeigen sich hier Zusammenhänge mit unseren Beobachtungen bei den Herdpneumonien, die meines Erachtens mindestens zum Teil durch eine zu weitgehende Formulierung des Krankheitsbildes der lobären Pneumonie erklärt werden müssen. Und diese Vermutung wird wieder unterstrichen durch die Original-Tabelle 13 der Arbeit von CECIL, in der die Mischinfektionen bei primären und sekundären Pneumonien unter Berücksichtigung der 4 Typen zusammengefaßt werden. Aus dieser Tabelle ist das viel häufigere Vorkommen von Mischinfektionen bei den sekundären Pneumonien und hier wieder bei den IV-Infektionen einwandfrei ersichtlich. Die Richtigkeit unserer Annahme wird noch wahrscheinlicher gemacht durch die Typenverteilung bei 327 Fällen lobärer Pneumonie, bei denen neben dieser Erkrankung andere Organerkrankungen vorlagen. Die amerikanischen Forscher beobachteten dies bei 20,4% der Infektionen mit Typ I., bei 33% ihrer Typ II-, bei 63,3% ihrer Typ III- und bei 31,3% ihrer Gruppe IV-Fälle. Hieraus resultiert ihres Erachtens, daß besonders beim Typus III andere schwere Erkrankungen oder Schädigungen eine maßgebliche Rolle für das

Entstehen der Pneumonie zu spielen scheinen. Berechnen wir nach dieser Tabelle 14 der Arbeit von CECIL und seinen Mitarbeitern die Typenverteilung jener 327 Fälle, dann resultiert das folgende Bild:

Typus	I	fand sich in	61	Fällen	=	19%
„	II	„	67	„	=	20%
„	III	„	83	„	=	25%
„	IV	„	116	„	=	36%

Man ersieht aus vorstehender Zusammenstellung ein sehr deutliches Abweichen in der Typenverteilung, wie wir es sonst bei der typischen lobären Pneumonie nicht zu sehen gewohnt waren. Gegenüber den früheren Feststellungen einer Häufigkeit der Typen I und II von etwa 70% findet man I und II hier nur in 39%, während 61% der Erreger die Typen III und IV waren. Wenn auch Typus III bei diesen Fällen gehäufter auftrat, so ist doch darauf hinzuweisen, daß die Gruppe IV, was den amerikanischen Autoren entgangen zu sein scheint, noch zahlreicher feststellbar war. In diesem Zusammenhang weise ich hin auf meine Ausführungen im nächsten Abschnitt über die Typen bei den herdförmigen Pneumonien und auf die Notwendigkeit einer schärferen Aufteilung der Pneumonieformen zum mindesten dann, wenn wir auf Grund bakteriologischer Forschungen versuchen wollen, eine Klärung des epidemiologischen und pathogenetischen Geschehens der Lungentzündungen überhaupt zu erreichen.

An dieser Stelle sei kurz eingeschaltet, daß offenbar die verschiedenen Typen eine verschiedene Prognose der Erkrankung bedingen. Allerdings ist das bisher vorliegende Material noch relativ klein und unvollständig. CECIL, BALDWIN und LARSEN fanden bei 1107 *nicht spezifisch* behandelten Fällen diese Letalitätsziffern für die 4 Gruppen von Pneumokokkeninfektionen:

Typus	I	352	Fälle mit	73	Todesfällen	=	20,7%
„	II	221	„	93	„	=	42,0%
„	III	161	„	67	„	=	41,6%
„	IV	373	„	109	„	=	29,5%

Die Letalität scheint danach bei den I- und IV-Infektionen am niedrigsten bei den II- und III-Infektionen am größten zu sein. Jedoch sehe ich mich erneut veranlaßt, darauf hinzuweisen, daß aus den oben dargelegten Gründen dieses Material als nicht absolut beweisend anzusehen ist. Auch sahen wir keinen Unterschied in der I- und II-Sterblichkeit, während zweifellos die III-Infektionen eine höhere Letalität aufweisen. Anlässlich der Besprechung der Typenverteilung der aus dem strömenden Blut bei Pneumonien gezüchteten Keime im Abschnitt III, 7 werde ich hierauf zurückkommen. Weitere Untersuchungen erscheinen zur Beantwortung der Frage nach den Zusammenhängen zwischen Pneumonieletalität und Typenzugehörigkeit der Erreger dringend erforderlich.

Nach Abschluß dieser Darstellung erhielt ich noch Kenntnis von einer ausführlichen Veröffentlichung von CECIL und PLUMMER über 1161 lobäre Pneumonien vom Typus I. In dieser Arbeit berichten sie über eine genaue klinische Analyse unter Berücksichtigung der Ergebnisse spezifischer Immunserumtherapie. Nach ihren Ergebnissen auch an anderen lobären Pneumonien unter Zugrundelegung von 3662 Fällen, die offenbar bereits von CECIL, BALDWIN und

LARSEN besprochen worden sind, ist der Typus I mit 30,9% der häufigste unter den fixen Typen. Die anderen Keime finden sich wie folgt:

Typus	I:	1131	Fälle =	30,9%
	„	II:	850	„ = 23,2%
	„	III:	434	„ = 11,9%
Gruppe	IV:	1247	„ =	34,1%

Die I-Pneumonien stellen damit ein Drittel aller lobären Pneumonien des Bellevue-Hospitals in New York während der Jahre 1921—1929 dar.

Die relative Häufigkeit der IV-Infektionen muß sicherlich zum Teil auf die übliche einmalige Sputumuntersuchung zurückgeführt werden, vgl. S. 150.

Für unsere Betrachtungen ist von besonderem Interesse die sich immer wieder bestätigende Beobachtung von CECIL und PLUMMER, daß die I-Pneumonien als die echten, die typischen Lobärpneumonien aufzufassen sind. Sie gerade stellen das typische Krankheitsbild mit dem klassischen Verlauf und den sich in den Lehrbüchern findenden Angaben dar. Nicht uninteressant dürfte der folgende weitere Hinweis sein, daß die Letalität in den Jahren von 1921—1929 von 20% bis auf 42,8% zugenommen hat. CECIL und PLUMMER glauben diese Zunahme teilweise der Zunahme des Alkoholismus zuschreiben zu müssen!

Die weitere Analyse dieses Materials bringt in bakteriologischer und epidemiologischer Hinsicht zwar nichts neues, in therapeutischer Hinsicht werden wir jedoch auf S. 247 näher auf diese Arbeit zurückkommen müssen.

Zusammenfassend können wir nach dem bisher vorliegenden Material über die Typenverteilung bei den lobären Pneumonien feststellen, daß, obzwar nicht unwesentliche Schwankungen in der Verteilung der Typen in den einzelnen Ländern und von den verschiedenen Untersuchern gefunden wurden, mit einer Häufigkeit der Typen I und II von etwa 70% zu rechnen ist. Meine persönliche Auffassung geht dahin, daß wir bei der typischen lobären Pneumonie diese Typen bei Ausschaltung aller möglichen, zweifellos sehr zahlreichen Fehlerquellen noch häufiger finden werden. Vor allem dürfte die Gruppe IV nur ganz außerordentlich selten als Erreger der lobären Pneumonie auftreten. Mir erscheint es an dieser Stelle erforderlich, auf eine von Klinikern in letzter Zeit häufiger vertretene Auffassung einzugehen, die geeignet ist, die Bedeutung der Pneumokokkentypen zu mindern. Die Bedeutung der Einteilung in verschiedene Pneumokokkentypen soll nämlich dadurch erschüttert worden sein, daß das Übergehen eines Typus in einen anderen von STILLMAN, BERGER und ENGELMANN u. a. beobachtet werden konnte. Auch die erfolgreichen Umwandlungsversuche von Pneumokokken in Streptokokken von MORGENROTH, SCHNITZER und BERGER, YOSHIOKA, SILBERSTEIN werden trotz der Einwände von HEIM und HEIM und SCHLIRF in diesem Zusammenhang angeführt. Wenn auch das Gelingen derartiger Versuche im Laboratoriumsexperiment wohl kaum mehr bezweifelt werden darf, so erscheint es doch völlig abwegig, diese Versuche, selbst wenn sie später einmal mit einer gewissen Regelmäßigkeit im Experiment durchgeführt werden können, in der genannten Weise zu beurteilen und auf das Krankheitsgeschehen im höheren Organismus zu Analogieschlüssen in Anwendung zu bringen (siehe meine ausführlichen Darlegungen im Abschnitt II, S. 139f.).

Neuere Befunde bei der bakteriologischen Untersuchung von Pleuraexsudaten und besonders von Empyemen dürften geeignet sein, die überragende Bedeutung der Typen I und II als Erreger der typischen lobären Pneumonie zu unterstreichen.

Die Pneumonie ist ja eine Erkrankung, die eine große Tendenz zu Komplikationen zeigt, von denen an erster Stelle die Pleuritis und das Empyem stehen. Die verschiedenen Formen werden klinisch zweckmäßigerweise aufgeteilt in die Pleuritis sicca, Pleuritis serofibrinosa, Pleuritis purulenta und Empyema putridum (STAEHELIN). Während die ersten beiden Formen in der überwiegenden Zahl der Fälle auf Infektionen mit Tuberkelbacillen beruhen, ist zwar die Ätiologie der eitrigen Pleuritis prinzipiell die gleiche, jedoch besteht bei ihr — bei der Pleuritis purulenta s. suppurativa oder Empyema pleurae — insofern ein großer Unterschied, als die Häufigkeit der einzelnen Ursachen eine ganz andere ist. Von den scheinbar primären Empyemen, die im Kindesalter am häufigsten sind, beruht nach STAEHELIN nur der kleinere Teil auf Tuberkulose, die Mehrzahl der Fälle auf einer Infektion durch Pneumokokken oder Streptokokken. Die Ursache des Empyems ist wohl meist ein pneumonischer Herd, die große Mehrzahl aller Empyeme schließt sich am häufigsten an Pneumonien an, sowohl während als auch nach der Pneumonie. Die parapneumonischen Empyeme sind aber viel seltener als die metapneumonischen. Für unsere späteren Ausführungen ist festzuhalten, daß vor allem während Grippezeiten auch bronchopneumonische Empyeme beobachtet werden. Sowohl bei der para- und metapneumonischen Pleuritis als auch bei den Empyemen findet man relativ leicht im Exsudat oder im Eiter kulturell und durch Tierversuch die Pneumokokken.

Auffälligerweise hat man der Typenverteilung bei diesen Krankheitsprozessen nicht die ihnen gebührende Aufmerksamkeit geschenkt. So findet diese Frage bei NEUFELD und SCHNITZER keine besondere Erwähnung, obwohl nach dem seinerzeit vorliegenden Material zum mindesten bei CHAPIN bereits eine auffällige Häufung der I-Infektionen zu verzeichnen war. CHAPIN fand unter 29 Fällen von Pleuritiden und Empyemen diese Typenverteilung: Typus I : 19, Typus II : 2, Typus III : 2 und Gruppe IV : 6 Fälle. BÜRGENS und HERZ sahen unter ihren 5 Fällen 1 durch Typus I, 2 durch Typus II, 1 durch Typus III und 1 durch Gruppe IV hervorgerufen.

Seit drei Jahren habe ich das Material des Heidelberger Untersuchungsamts genau untersucht und die Kliniker um die Untersuchung derartigen Materials gebeten. Viele Fälle konnten mehrfach untersucht werden auch unter Berücksichtigung des Pneumokokkenbefundes im Sputum. Mein Material setzt sich bisher aus 81 Fällen zusammen. Die Typenverteilung der aus Empyemen gezüchteten Pneumokokken war die folgende:

Typus I: 54 Fälle = 67 $\frac{0}{100}$!	} 87 $\frac{0}{100}$!	} 81 Pn.-Empyeme
„ II: 16 „ = 20 $\frac{0}{100}$		
„ III: 5 „ = 6 $\frac{0}{100}$		
Gruppe IV: 6 „ = 6 $\frac{0}{100}$		

Aus dieser Übersicht ist ohne weiteres erkennbar, daß nur ausnahmsweise andere Typen als I oder II die Erreger von Empyemen sind, fanden wir sie doch

in 87%. In Empyemen nach sicheren *lobären Pneumonien* fand ich diese Typenverteilung:

Typus	I: 53 Fälle	}	69 = 97%!!
„	II: 16 „		
„	III: 2 „		
Gruppe IV:	0 „		

Eine Ausnahme dürften nur die Empyeme nach Bronchopneumonien machen. 6 unserer 11 III- und IV-Empyeme wurden — klinisch sicher — im Verfolg von Bronchopneumonien beobachtet. Der letztere Befund stimmt überein mit den Untersuchungen ADAM und PÖCKELS, die bei 12 Pneumokokkenempyemen in 8 Fällen Gruppe IV feststellten, von denen 6 nach Bronchopneumonien auftraten. Jedoch erscheint das Material von ADAM und PÖCKELS zu weitergehenden Schlüssen viel zu klein, die Autoren überschätzen die Bedeutung der IV-Infektionen für das Kindesalter (siehe M. GUNDEL und H. LINDEN [2]).

Auf die interessanten Befunde von KRAMÁR und GYÜRE über die Pneumokokkentypen bei Lungenentzündungen von Kindern wird in einer Arbeit von M. GUNDEL und W. SCHÄFER näher eingegangen werden. Interessant dürfte weiterhin in diesem Zusammenhang noch eine kürzlich (nach Fertigstellung dieser Arbeit) erschienene Arbeit von TRASK, O'DONOVAN, M. MOORE und A. BEEBE sein, nach der sich bei den meisten lobären Pneumonien der Kinder typenspezifische Pneumokokken finden, Ergebnisse, die danach unsere verschiedentlich geäußerte Ansicht und unsere eigenen, für das *Kindesalter* noch unveröffentlichten Resultate — abgesehen von den Pneumokokkeninfektionen des Säuglingsalters — bestätigen. Hier sei nur erwähnt, daß wir bei 49 Empyemen des Kindesalters bisher diese Typenverteilung fanden: Typ I = 36, Typ II = 5, Typ III = 2, Gruppe IV = 6 Fälle! (Da die Originalarbeit mir noch nicht zugänglich war, werde ich später hierauf zurückkommen, siehe M. GUNDEL und W. SCHÄFER.)

Aus unserem Material geht vielmehr unzweideutig hervor, daß nur *ausnahmsweise* Typ III- oder IV-Infektionen im Kindesalter zu Empyemen führen. Ich glaube, daß das Zustandekommen eines Empyems sehr wesentlich mitbedingt wird durch die Virulenz des Erregers (siehe S. 200). In jüngster Zeit haben unsere Resultate eine sehr wesentliche Stütze erfahren durch 31 Empyemuntersuchungen, die WHITTLE veröffentlichte. WHITTLE stellte bei seinem Material die folgende Typenverteilung fest:

Typus	I: 24 Fälle	= 77,4%
„	II: 4 „	= 12,9%
„	III: 2 „	= 6,4%
Gruppe IV:	1 Fall	= 3,2%

Da er scheinbar in seinem Material nur Empyeme nach lobären Pneumonien berücksichtigte, ist es verständlich, daß er die Typen I und II sogar noch etwas häufiger fand als GUNDEL und LINDEN. 28 seiner 31 Fälle wurden durch diese beiden Typen hervorgerufen.

Die von mir geäußerte Annahme, daß das Zustandekommen eines Empyems wesentlich eine Funktion des Erregers, und zwar seiner Virulenz ist, zwingt zu der weiteren Hypothese, daß wahrscheinlich im allgemeinen nur Typ I- und II-Pneumonien zu der gefürchteten Komplikation eines Empyems führen. Sowohl aus WHITTLES als auch aus eigenen Virulenzbestimmungen derartiger

„Empyemstämme“ geht hervor, daß die aus Empyemen gezüchteten I- und II-Stämme eine besonders hohe Mäusevirulenz besitzen (GUNDEL und WASU). Interessant dürfte noch der Hinweis sein, daß alle von mir beobachteten IV-Empyeme Mischinfektionen mit Influenzabacillen waren.

Aus allen diesen Befunden erscheint der Schluß berechtigt, *daß im allgemeinen Typus I und Typus II die virulentesten Pneumokokken darstellen und daß sie von fast ausschließlicher Bedeutung für das Zustandekommen der typischen lobären Pneumonie und vor allem des metapneumonischen Empyems sind.*

6. Die Pneumokokken als Erreger herdförmiger Lungenentzündungen und ihre Typenverteilung.

Die nichtlobären Lungenentzündungen, die sich vorwiegend im respiratorischen Anteile der Lungen abspielen, werden am häufigsten als Bronchopneumonien, dann auch als lobuläre oder als katarrhalische Pneumonien bezeichnet. Mit A. FRÄNKEL und RIBBERT sowie neuerdings A. LAUCHE ist die Bezeichnung herdförmige Lungenentzündung oder kurz Herdpneumonie vorzuziehen, da nur diese Bezeichnung für alle nichtlobären Pneumonien zutreffend ist. (Näheres hierüber siehe bei A. LAUCHE.)

In unseren folgenden Ausführungen erscheint es kaum möglich, das vorliegende Material so aufzuteilen, daß es auch nur angenähert richtig einer Aufteilung der verschiedenen Formen von Herdpneumonien gleichkäme. Es wird auch gezeigt werden können, daß ätiologisch im großen und ganzen keine beträchtlichen Unterschiede bei den Herdpneumonien der verschiedenen Altersklassen vorzuliegen scheinen. Das würde übereinstimmen mit der Unmöglichkeit, auf Grund pathologisch-anatomischer Befunde eine Einteilung der Herdpneumonien durchzuführen. Das wechselvolle Verhalten und die Buntheit des anatomischen Bildes ist ja gerade kennzeichnend für die Herdpneumonien (A. LAUCHE). Es ist sehr reizvoll, die Typenverteilung der von uns bei Herdpneumonien gefundenen Pneumokokken in Beziehung zu setzen zu den bisher versuchten Einteilungen dieses Krankheitsbildes. AUFRECHT teilte die Herdpneumonien auf in die hypostatischen, katarrhalischen und Aspirationspneumonien. Bei diesen, auf ganz verschiedene Art zustande gekommenen Erkrankungen sehen wir im allgemeinen aber dieselbe Typenverteilung, wie es aus unseren folgenden Ausführungen hervorgehen dürfte. A. FRÄNKEL unterscheidet Entzündungen: 1. mit vorausgegangenem Katarrh der Bronchiolen, 2. durch direkte Aufnahme der Erreger in das Lungengewebe und 3. lymphogen oder auf dem Blutwege entstanden. Schließlich sind noch die Einteilungsversuche von BEITZKE in Schluck-, Kollaps- und hypostatische Pneumonien, sowie von HERXHEIMER in Capillarbronchitis, katarrhalische und eitrig-pneumonien bemerkenswert. In Übereinstimmung mit A. LAUCHE vermögen wir jedoch keiner der aufgeführten Einteilungen den Vorzug zu geben. Unsere umfangreichen bakteriologischen Untersuchungen sowohl an Fällen von Herdpneumonien als auch an zahlreichen Lungen von Leichenmaterial veranlaßt uns, als brauchbarstes Einteilungsprinzip bei den Herdpneumonien die von A. LAUCHE vorgeschlagene lose Aneinanderreihung der einzelnen Formen zu wählen. Gerade dieses Abgehen von der üblichen Einteilung nach einheitlichen Grundsätzen ermöglicht es für das Verständnis der Herdpneumonien auch in

ätiologischer und pathogenetischer Hinsicht, die Wechselwirkungen der verschiedensten Faktoren für das Zustandekommen der Herdpneumonie zu erkennen. Wenn ich mich bei der Besprechung meines Materials nicht so strenge an die von LAUCHE gegebene Anordnung halte, so liegt es daran, weil häufig das Material bei den einzelnen Formen relativ klein und das Verständnis für die hier vorliegenden Beziehungen durch zu zahlreiche Aufteilung des Materials leicht erschwert wird. Immerhin werde ich aber in den Abschnitten 8c und 8f auf die jetzt folgende Einteilung der Herdpneumonien verweisen müssen:

1. Die Herdpneumonien in den verschiedenen Lebensaltern (die Herdpneumonien der Neugeborenen, der Säuglinge, des Kleinkindes, sowie die Greisenpneumonie oder hypostatische Pneumonie).

2. Die Herdpneumonien bei Infektionskrankheiten (bei Masern, Keuchhusten, Scharlach, Diphtherie, Grippe, Pest, Milzbrand u. a.).

3. Die Herdpneumonien nach Verletzungen und Einatmen von Fremdkörpern (Herdpneumonien nach Schußverletzungen, Aspirationspneumonien, Narkosepneumonien, Kampfgaspneumonien).

4. Die Herdpneumonien in anderweitig erkrankten Lungen.

5. Die hämatogenen, embolisch-metastatischen Herdpneumonien. Wenn auch bereits nach den klassischen Untersuchungen von DÜRCK und NETTER feststeht, daß auch für die Herdpneumonien der Pneumococcus die Hauptrolle spielt, so machen sich doch insofern deutliche Unterschiede gegenüber der lobären Pneumonie geltend, als bei der letzteren Mischinfektionen offenbar — wenn wir von den letzten Arbeiten CECILs und seiner Mitarbeiter absehen — eine viel geringere Bedeutung besitzen. Nach der älteren Literatur soll der Pneumococcus bei den Herdpneumonien in ungefähr der Hälfte der Fälle vergesellschaftet sein in erster Linie mit Streptokokken, dann mit Staphylokokken und Influenzabacillen.

Es dürfte kaum bekannt sein, daß systematische bakteriologische Untersuchungen über die Flora bei Bronchopneumonien in den letzten Jahrzehnten nicht durchgeführt worden sind. Weiterhin dürfte im allgemeinen nicht bekannt sein, daß bis zu den systematischen Untersuchungen von M. GÜNDEL und H. LINDEN Näheres über die Beteiligung der verschiedenen Pneumokokkentypen bei den Herdpneumonien unbekannt geblieben ist. Auch fehlen bisher nähere Angaben über die Streptokokkentypen, die als „Erreger“ von Herdpneumonien bezeichnet wurden. Wie ich in meiner Arbeit mit LINDEN ohne Kenntnis der neuen monographischen Darstellung von A. LAUCHE im Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie ausgeführt habe, sind alle diese Probleme von größter Bedeutung für das Verständnis des Zustandekommens der verschiedenen Pneumonieformen, für das Verständnis also jener Frage, weshalb Pneumonien das eine Mal herdförmig, das andere Mal lobär sind. Eine exakte Beantwortung war bisher aus dem einfachen Grunde nicht möglich, weil die vorliegenden bakteriologischen Untersuchungsbefunde alle aus weiter zurückliegenden Jahren stammten und damit nicht allen Anforderungen genügten. Das wesentlichste ist einmal das Fehlen der Typenbestimmung bei den Pneumokokken, die nicht nur beim erkrankten Menschen, sondern auch kurz nach dem Tode aus infizierten Lungen an großem Material zu erfolgen hätte. Ob überhaupt andere Keime, außer den Pneumokokken, in der Lage sind, selbständige Herdpneumonien in der Lunge hervorzurufen,

scheint fraglich, für viele Bakterien meines Erachtens sogar unwahrscheinlich. Speziell denke ich hierbei an Colibakterien und Enterokokken, die von vielen Seiten als häufige Erreger herdförmiger Lungenentzündungen angesprochen worden sind, und bei denen ich für den größten Teil annehmen möchte, daß es sich um postmortale Invasion handelt. Mit den bisherigen Streptokokkenbefunden in der Literatur ist gleichfalls nicht viel anzufangen, da — wie oben bereits erwähnt — nähere Bestimmungen ihres Typs fehlen. Einigermaßen sichergestellt scheint bisher nur zu sein, daß Streptokokken für die Bronchopneumonien eine größere Rolle spielen als für lobäre Pneumonien.

NEUFELD und SCHNITZER behandeln in ihrer Monographie fast ausschließlich die lobäre Pneumonie, die lobuläre Pneumonie ist nur kurz gestreift. Auch amerikanische Autoren berücksichtigten die Herdpneumonien bisher nicht bzw. behandelten sie sie gemeinsam mit der Bakteriologie der lobären Pneumonie, ohne eine Trennung durchzuführen. DUFOURT und SÉDALLIAN bedienten sich bei der Untersuchung von Bronchopneumonien vorzugsweise der Punktion der Herde *intra vitam*. Sie konnten mit dieser Methode in 80% der Herdpneumonien einen einzigen, in 20% mehrere Keime feststellen. Hierbei wurde von ihnen in 50% der Pneumococcus beobachtet, der Häufigkeit nach folgten dann Streptokokken und Enterokokken, während Pneumobacillen und Staphylokokken hauptsächlich Autopsiefunde waren. Nach dem relativ kleinen Material dieser Autoren wurde der Influenzabacillus selten isoliert, er soll aber die pathogene Wirkung der 3 Hauptkeime verstärken können. Ihrer Ansicht nach handelt es sich bei den durch Pneumo-, Strepto- und Enterokokken hervorgerufenen Bronchopneumonien um Keime, die von außen zugetragen werden, und nicht um solche, die schon im Nasenrachenraum der Kranken existieren. Die Verfasser empfehlen dem Pflegepersonal zuzeiten von Epidemien in den Kinderhospitalern das Tragen von Gazemasken. Auf Grund des von mir gewonnenen Materials muß ich im allgemeinen bei der Herdpneumonie jedoch die Infektion von außen ablehnen; hierüber finden sich eingehende Mitteilungen in dem Abschnitt 8f, S. 212. Auch die weitere Feststellung der Autoren, daß postmortale Untersuchungen zu irrigen Schlüssen hinsichtlich der Ätiologie führen, muß bei einwandfreier Technik der Untersuchungen als nicht zutreffend abgelehnt werden. Noch weniger Wert sollen nach DUFOURT und SÉDALLIAN Untersuchungen des Sputums oder der von den Nasenrachenschleimhäuten entnommenen Sekrete haben. Das letztere trifft zu, das erstere stimmt aber nur bedingt. Wird von den Patienten Lungen Sputum ausgehustet, dann werden die bakteriologischen Untersuchungen unter Heranziehung des Tierversuchs meist schon bei der ersten Probe ein richtiges Ergebnis liefern. M. GUNDEL und H. LINDEN haben bei der Untersuchung ihres relativ großen Materials von Herdpneumonien bei vielfachen Untersuchungen bei einem Patienten meist das erste Resultat bestätigen können, sofern tatsächlich Lungen Sputum zur Untersuchung kam. Die Untersuchung von Nasen- und Rachenschleim muß meistens nicht nur bei der Herdpneumonie abgelehnt werden. Ferner berichtet WESTLUND über die Untersuchung von 34 Bronchopneumonien, bei denen sie in 52,6% Pneumokokken feststellen konnte. Diese Untersuchungen sind jedoch nicht als einwandfrei zu bezeichnen, da die Autorin nur Nasen- und Rachenabstriche ihrer Patienten untersuchte. Darum darf es nicht wundernehmen, wenn sie am häufigsten die Gruppe IV, sehr selten nur die fixen Typen finden konnte.

In Untersuchungen bei Herdpneumonien, die zum Teil gemeinsam mit H. LINDEN durchgeführt wurden, konnten von M. GUNDEL bisher 127 Fälle als durch Pneumokokken bedingt diagnostiziert werden. Die Typenverteilung war die folgende:

Typus I:	3 Fälle =	2,3%	}	=	7,8%!
„ II:	7 „ =	5,5%			
„ III:	28 „ =	22,0%	}	=	92,1%!
Gruppe IV:	89 „ =	70,1%			

Aus diesem Material resultiert das ganz überwiegende Vorkommen der Gruppe IV der Pneumokokken als Erreger der Herdpneumonien. Mischinfektionen, besonders mit Influenzabacillen, spielen eine viel größere Rolle als bei der lobären Pneumonie. Die folgenden Fälle zeigten eine derartige Mischinfektion mit Influenzabacillen:

Typus II:	3 Fälle
„ III:	14 „
Gruppe IV:	37 „

An dieser Stelle erscheint es noch unzweckmäßig, über die primäre Rolle des Pneumococcus Typ IV oder des Influenzabacillus zu streiten. Die Schwächung der Widerstandskraft durch das Eindringen der Influenzabacillen könnte an sich bei diesen Individuen dasselbe erreichen, was bei anderen Personen erst durch andere innere Erkrankungen (z. B. Herzinsuffizienz) oder operative Eingriffe erzielt wird: die Autoinfektion mit den bis dahin auf den Schleimhäuten saprophytisch lebenden Pneumokokken der Gruppe IV. An dem Beispiel eines zwar kleinen, jedoch genau untersuchten und erstmalig veröffentlichten Materials von *postoperativen Herdpneumonien* sei das überragende Vorkommen der Gruppe IV dargelegt:

Untersuchungen *intra vitam* bei postoperativen Herdpneumonien: Zahl der Fälle 24.

Typus I:	1 Fall	
„ II:	1 „	(Mischinfektion mit Influenzabacillen)
„ III:	1 „	
„ IV:	21 Fälle	(von denen 11 Mischinfektionen mit Influenzabacillen waren).

Außerdem stehen mir an derartigem Material noch 17 Fälle von postoperativen Herdpneumonien zur Verfügung, die wir bei unseren Untersuchungen von Leichenmaterial gewinnen konnten. Die Typenverteilung dieser 17 weiteren Fälle, unter denen sich allerdings auch eine kleine Zahl von Mischformen befinden (Bronchitiden bei Vorhandensein einiger bronchopneumonischer Herde), resultiert aus folgender Zusammenstellung:

Typus III:	2 Fälle	(1 Fall Mischinfektion mit Influenzabacillen)
Gruppe IV:	15 „	(von denen 3 Mischinfektionen mit Influenzabacillen waren).

Da in der bisher vorliegenden Literatur nur 3 Fälle von postoperativen Pneumonien durch WHITTLE veröffentlicht worden sind, unter denen sich eine Typus III- und zwei Typus IV-Infektionen fanden (!), glaube ich berechtigt zu sein, das bisher von mir gesammelte Material von damit insgesamt 41 Fällen in der Tabelle 14, zusammenzustellen:

Tabelle 14. Postoperative Herdpneumonien.

Pneumokokkentypus	Zahl der Fälle	Davon Mischinfektion mit Influenzabacillen
Typus I	1 = (2,4%)	—
„ II	1 = (2,4%)	1 Fall
„ III	3 = (7,3%)	1 Fall
„ IV	36 = (87,8%)	14 Fälle

Die Bedeutung der Gruppe IV der Pneumokokken als Erreger postoperativer Pneumonien dürfte aus der Tabelle 14 einwandfrei hervorgehen. Besonders sei nochmals betont, daß es gelang, das gleiche Resultat sowohl bei intravitalen als auch postmortalen Lungenuntersuchungen (siehe näheres bei M. GUNDEL und H. LINDEN, 4) zu erhalten. Die fixen Typen erscheinen bei diesem Material in der gleichen Häufigkeit wie bei gesunden Personen, so daß gerade ihr seltenes Vorkommen bei postoperativen Pneumonien geeignet ist, die Annahme einer Autoinfektion zu stützen!

Ein ähnlich stark von der Typenverteilung bei den lobären Pneumonien abweichendes Bild erhält man bei Pneumokokkenuntersuchungen von *Bronchitiden*. Während der von M. GUNDEL und H. LINDEN durchgeführten Untersuchungen hat bereits WHITTLE ein kleines Material von 12 Fällen von Bronchitiden veröffentlicht, das diese Typenverteilung aufwies:

Typus I: 0 Fälle
 „ II: 2 „
 „ III: 2 „
 Gruppe IV: 8 „

Wir waren bisher in der Lage, 146 Fälle von Bronchitiden zu untersuchen:

Typus I: 0 Fälle = 0%
 „ II: 9 „ = 6%
 „ III: 20 „ = 14%
 Gruppe IV: 117 „ = 80%!

Die fixen Typen I und II finden sich danach nur ausnahmsweise, während besonders die Gruppe IV in 80% der Fälle bei weitem am häufigsten war. Gerade diese Befunde, denen bisher meines Erachtens zu Unrecht keine Beachtung geschenkt wurde, ergänzen aufs beste das bisher beschriebene Material. Auch die Bronchitiden werden in den allermeisten Fällen als Autoinfektion aufgefaßt werden müssen und die Typenverteilung beweist durchaus die Richtigkeit dieser Annahme. Diese Auffassung wird unterstrichen durch eine Betrachtung der Altersverteilung, die zeigt, daß die meisten Fälle in den höheren Lebensaltern zu finden sind (s. S. 208). Ferner ist zu berücksichtigen, daß in fast 50% dieser Bronchitiden neben Pneumokokken der Gruppe IV Influenzabacillen durch den Tierversuch nachgewiesen werden konnten. Gerade dieser Befund weist selbst dann auf eine ätiologische Bedeutung der Pneumokokken IV hin, wenn wir als primäres Agens die Influenzabacillen ansprechen wollen. Und intravitale wie postmortale Untersuchungen von Lungenmaterial verlieren auch dann keineswegs an Wert für diese und meine späteren Ausführungen über die Pathogenese der verschiedenen Pneumoniefornien, wenn bei den Bronchitiden und manchen Herdpneumonien die Influenzabacillen den Pneumokokken

der Gruppe IV als Wegbereiter dienen, wobei die letzteren noch nicht in jedem Fall eine pathogene Rolle zu spielen brauchen. (Auch bei Anginen, Rhinitis und Laryngitis fanden wir fast ausschließlich die Gruppe IV, das gleiche gilt für Bronchiektasen, bei denen sie sich vielleicht erst sekundär ansiedeln, denn auch hier findet man fast stets Mischinfektionen mit Influenzabacillen.)

Bereits aus den vorstehenden Ausführungen dürfte hervorgehen, daß in einer Statistik von Krankheitsfällen, die die verschiedenen Pneumokokkentypen umfaßt, ein Überwiegen von Mischinfektionen bei den „saprophytischen“ Pneumokokken festgestellt werden müßte. Da — entgegen dem von CECIL und seinen Mitarbeitern veröffentlichten Material (s. S. 172) — die lobären Pneumonien hier völlig ausfallen, sind es nach M. GUNDEL in erster Linie Herdpneumonien, dann andere leichtere Pneumokokkeninfektionen, die so zahlreich Mischinfektionen zeigen. Der folgenden Tabelle liegen 622 hintereinander zur Untersuchung gelangte Pneumokokkenkrankungen zugrunde (aus technischen Gründen konnten leider alle Fälle nach Ablieferung des Manuskripts nicht mehr berücksichtigt werden).

Tabelle 15.

Pn.-Typus	Zahl	Mischinfektionen mit	Zahl der Fälle
I	122	Influenzabacillen	6 = 5%
		FRIEDLAENDER-Bacillen	2 = 2%
		insgesamt	8 = 7%
II	67	Influenzabacillen	7 = 10%
		insgesamt	7 = 10%
III	112	Influenzabacillen	22 = 20%
		FRIEDLAENDER-Bacillen	3 = 3%
		hämol. Streptokokken	3 = 3%
		insgesamt	28 = 25%
IV	321	Influenzabacillen	127 = 40%
		FRIEDLAENDER-Bacillen	16 = 5%
		hämol. Streptokokken	26 = 8%
		insgesamt	169 = 52,6%
Alle Typen	622	Influenzabacillen	142 = 23%
		FRIEDLAENDER-Bacillen	21 = 3%
		hämol. Streptokokken	29 = 5%
		insgesamt	192 = 30,8%

Die Betrachtung vorstehender Tabelle liefert das zu erwartende und eindeutige Ergebnis, daß von allen Infektionen die Gruppe IV bei weitem am häufigsten Mischinfektionen aufweist. Beispielsweise finden wir Mischinfektionen mit Influenzabacillen bei dem Typ I nur in 5%, bei dem Typ III hingegen schon in 20% und bei der Gruppe IV sogar in 40%! Das gleiche gilt für den Vergleich mit den „insgesamt“-Zahlen. Über die im Vordergrund stehenden Influenzamischinfektionen kann im Rahmen dieser Übersicht nichts weiteres mitgeteilt werden; es sei darum auf die Mitteilung von M. GUNDEL und H. LINDEN (3) über ihre speziellen Influenzastudien hingewiesen.

Wenn das bisher besprochene Material, das größtenteils eigene Untersuchungsergebnisse enthält, auch noch als lückenhaft zu bezeichnen ist, so dürfte es uns doch einen erheblichen Schritt weiterführen zu einem Verständnis der Pathogenese der Herdpneumonien. Sehr wertvolle und die bisherigen Ausführungen aufs beste ergänzenden Ergebnisse lieferten die von M. GUNDEL zum großen Teil mit H. LINDEN durchgeführten systematischen bakteriologischen Untersuchungen an Leichenlungen. Hierüber sei kurz berichtet, soweit es für die Ausführungen dieses Abschnittes notwendig erscheint. Zwar ist in vergangenen Jahren immer wieder und intensiv über die Bakterienflora von Pneumonien gearbeitet worden. Auch in jüngster Zeit ist erst wieder eine Arbeit von HABBE erschienen, die ein großes Material von 270 Pneumonien enthält. Leider fehlen hier vollkommen Untersuchungen unter Berücksichtigung der Typendifferenzierung der Pneumokokken. Nach eingehenden Literaturstudien stimme ich A. LAUCHE zu, der mit Recht darauf hinweist, daß über die Beteiligung der verschiedenen Pneumokokkentypen noch fast keine Untersuchungen angestellt sind. Wie wichtig derartige Untersuchungen sind, ist zu Anfang dieses Abschnittes hervorgehoben worden und wird besonders auch von LAUCHE betont.

Zur Methodik unserer bakteriologischen Lungenuntersuchungen an der Leiche ist das Folgende zu sagen:

Das Material wurde möglichst steril in der Weise entnommen, daß makroskopisch veränderte Lungenteile herausgeschnitten wurden. Liegen keine Veränderungen vor, dann wurde von einem Lappen ein etwa handtellergroßes Stück entnommen. Diese in sterilen Petrischalen möglichst schnell in unser Institut gebrachten Lungenteile wurden nach Möglichkeit derart verarbeitet, daß zur kulturellen Untersuchung eine sorgfältige Abbrennung der Oberfläche vorgenommen und hiernach der Lungenpreßsaft kulturell und im Tierversuch an der weißen Maus (0,5 ccm intraperitoneal) untersucht wurde. Die Versuchstechnik ist denkbar einfach und die von uns gewonnenen Ergebnisse dürften im allgemeinen als zuverlässig erscheinen. Ich möchte aber an dieser Stelle doch darauf hinweisen, daß, wenn bakteriologische und pathologisch-anatomische Untersuchungen in einer Hand liegen, wenn die Entnahme zur bakteriologischen Untersuchung und die Prüfung selbst sofort bei der Sektion oder womöglich vor der eigentlichen Sektion durch Punktion vorgenommen werden könnte, eine derartige Technik unbedingt als der unserigen überlegen anzusprechen ist. Darum auch können die von mir durchgeführten Studien an Leichenmaterial keineswegs als ein Abschluß aufgefaßt werden, sie sollen nur Anregung zu weiteren, gleichzeitig ein größeres Material umfassenden Untersuchungen bieten (eingehendere Ausführungen, auch über die Technik, finden sich bei M. GUNDEL und H. LINDEN). Über diese Pneumokokkenstudien hinaus begrüßte ich die Durchführung dieser Untersuchungen deswegen besonders, weil wir in den Stand gesetzt wurden, die gesamte Bakterienflora der Lungen zu untersuchen. Es kam mir vor allem auf den Nachweis von Influenza- und FRIEDLAENDER-Bacillen, hämolytischen und anhämolytischen Streptokokken an. Über die Häufigkeit dieser Keime in Leichenlungen, ihre pathogene Bedeutung kann in der vorliegenden Monographie nichts Näheres gesagt werden. Es sei auf die ausführliche Darstellung bei M. GUNDEL und H. LINDEN (4) verwiesen.

Trotz der von uns durchgeführten Untersuchungen an 362 Leichenlungen ist die Zahl der I- und II-Infektionen über Erwarten gering geblieben. Die Zahl der fixen Typen tritt mit 22 gegenüber 75 der Gruppe IV erheblich zurück. Und unterstrichen wird diese unterschiedliche Häufigkeit der verschiedenen Pneumokokkentypen noch durch die Tatsache, daß von 97 Pneumokokkenbefunden nur 2 auf den Typus I und nur 7 auf den Typus II entfielen. Die Seltenheit der fixen Typen erklärt sich durch die Tatsache, daß bei der zur Zeit unserer Untersuchungen beobachteten relativen Seltenheit der lobären Pneumonien überhaupt zugleich auch eine besonders niedrige Letalität der croupösen

Pneumonie in Heidelberg und seiner weiteren Umgebung zu verzeichnen war. Die Typenverteilung der 97 Pneumokokkenbefunde war die folgende:

Typus	I:	2	Fälle
„	II:	7	„
„	III:	13	„
Gruppe	IV:	75	„

Eine genaue Analyse der bei den verschiedenen Krankheitsbildern gefundenen Pneumokokken zeigt, daß die Typen I und II fast nur bei lobären Pneumonien gefunden wurden, auch der Typus III war bei den Lungenentzündungen viel häufiger. Die Gruppe IV wurde nur zweimal bei lobären Pneumonien — einmal bei einem Säugling und einmal bei einem 81 jährigen Kranken! — sonst nur bei Herdpneumonien und anderen Lungenveränderungen gefunden. In der Tabelle 2 der Arbeit von GUNDEL und LINDEN (4) finden sich alle näheren Angaben. Mischinfektionen sahen wir besonders häufig mit hämolytischen Streptokokken und Influenzabacillen, wobei sich die letzteren relativ am zahlreichsten bei den Herdpneumonien finden ließen. Bei der Untersuchung von 362 Leichenlungen, die systematisch hintereinander der bakteriologischen Untersuchung unterworfen wurden, fiel besonders die außerordentliche Seltenheit der Typen I und II auf, während III-Pneumokokken etwas häufiger waren. Die Häufigkeit der fixen Typen tritt völlig gegenüber der beherrschenden Rolle der Gruppe IV zurück, die sich in 75 von 362 Lungen nachweisen ließ. Diese Gruppe war am zahlreichsten in Herdpneumonien, nächst häufig bei Bronchitiden und in Stauungslungen. Von besonderem Interesse ist, daß es sich im Gegensatz zu den III- und besonders IV-Infektionen bei den I- und II-Erkrankungen ausschließlich um selbständige Krankheitsbilder handelte. Neben dem besonders zahlreichen Vorkommen der Gruppe IV ist der relativ häufig gelungene Nachweis von Mundstreptokokken und pneumokokkenähnlichen Keimen wichtig. Die Anwesenheit der letztgenannten Keime zusammen mit der beherrschenden Rolle der IV-Pneumokokken weist eindeutig auf den Infektionsweg bei diesen „saprophytischen“ Keimen hin. Gerade unsere Lungenbefunde sind geeignet, die Berechtigung einer unterschiedlichen Beurteilung der verschiedenen Pneumonieformen in epidemiologischer und pathogenetischer Hinsicht zu unterstreichen; sie sind geeignet, für die Richtigkeit der Annahme eine Autoinfektion bei den Herdpneumonien, einer Infektion von außen bei den lobären Pneumonien zu sprechen. Die Bedeutung der oben skizzierten mikrobiologischen Untersuchungen für das Pneumonieproblem dürfte aus der Durchführung unseres Versuches einer möglichst genauen Analyse der bakteriologischen Befunde resultieren. Diese bakteriologischen Befunde, in Beziehung gesetzt zu den verschiedenen klinischen und pathologisch-anatomischen Daten der einzelnen Fälle, zeigen die Wichtigkeit dieser Untersuchungen für das Verständnis des pathogenetischen Geschehens. Die weitere Analyse unseres Materials hinsichtlich der verschiedenen Formen von Herdpneumonien, wie postoperative, hypostatische, auf der Basis anderweitiger Erkrankungen zustande gekommener Lungenentzündungen, deckt weiterhin die großen Unterschiede auf, die zweifellos in ätiologischer (typenverschiedener) und in pathogenetischer Hinsicht bestehen. Es ist völlig unmöglich, allen Einzelheiten unserer ausführlichen Darstellung gerecht zu werden, und ich muß auf die spezielle Beschreibung verweisen. Die unterschiedliche Beurteilung der lobären und

Herdpneumonien, die vielfach erwähnt wurde, konnte auch an diesem Material wieder besonders instruktiv beschrieben werden. Die verschiedene pathogene Bedeutung der einzelnen Pneumokokkentypen, das unterschiedliche Bild in der Pathogenese der beiden Formen von Lungenentzündungen ließ sich aufs deutlichste an Hand eines großen Materials von Herdpneumonien darlegen. Unser besonderes Interesse verdienen hinsichtlich ihrer Pathogenese und darum auch hinsichtlich ihrer Typenverteilung zwei meines Erachtens besonders wichtige Gruppen von Herdpneumonien: die postoperativen und die Herdpneumonien, die im Verlaufe einer Herzinsuffizienz, einer Kreislaufschwäche oder Arteriosklerose aufgetreten waren. Nachdem wir bisher bereits an einem Material von 24 intravital untersuchten postoperativen Herdpneumonien nur je einen Fall einer Infektion mit I- bzw. II-Pneumokokken, dagegen 21 IV-Infektionen gesehen hatten, ist die Hinzunahme von 17 weiteren postmortal untersuchten postoperativen Herdpneumonien besonders interessant, um so mehr, als in der Literatur außer der Beobachtung von WHITTLE an drei Fällen nichts über die Typenverteilung derartiger Erkrankungen bekannt ist. Die Typenverteilung dieser 41 Herdpneumonien post operationem war die folgende:

Typus I:	1 Fall	= (2 ⁰ / ₀)
„ II:	1 „	= (2 ⁰ / ₀)
„ III:	3 Fälle	= (7 ⁰ / ₀)
Gruppe IV:	36 „	= (88 ⁰ / ₀)

Aus dieser Zusammenstellung resultiert die Bedeutung der Gruppe IV als Erreger postoperativer Pneumonien, wobei besonders betont werden muß, daß das gleiche Resultat sowohl bei intravitalen als auch postmortalen Lungenuntersuchungen zu erhalten ist. Die fixen Typen erscheinen bei einem derartigen Material ungefähr in der gleichen Häufigkeit wie bei gesunden Personen, so daß gerade ihr seltenes Vorkommen bei postoperativen Pneumonien geeignet ist, die Annahme einer Autoinfektion zu stützen. Über diese 41 soeben aufgeführten Resultate hinaus haben neuerliche eigene Untersuchungen an Leichenlungen gezeigt, daß in 16 von 50 Fällen, die postoperativ zugrunde gingen, Pneumokokken nachweisbar waren. Sämtliche 16 positiven Pneumokokkenbefunde gehörten der Gruppe IV an; ein fixer Typus wurde überhaupt nicht in diesen Fällen gefunden! In 8 von 16 Fällen zeigten sich herdpneumonische Prozesse, 3mal Lungenödem oder -hypostase, 2mal Bronchitiden und 3mal zeigten sich keine pathologisch-anatomischen Veränderungen. Von besonderem Interesse ist, daß zu dem zahlreichen maßgeblichen Vorkommen von Pneumokokken der Gruppe IV weiterhin das relativ zahlreiche von Mundstreptokokken und pneumokokkenähnlichen Keimen hinzutritt, die wir in 15 weiteren Fällen finden konnten, und zwar nur stets in solchen Fällen, in denen keine Pneumokokken nachweisbar waren. Hieraus resultiert, daß von 50 postmortal untersuchten Lungen post operationem 31 mit Pneumokokken oder pneumokokkenähnlichen Keimen infiziert waren!

Eine Erweiterung dieser Beobachtungen an postoperativen Herdpneumonien liefern unsere bakteriologischen Befunde an postmortal untersuchten, im Verfolg einer Kreislaufschwäche, Arteriosklerose oder Herzinsuffizienz aufgetretenen Bronchopneumonien. Unter 362 untersuchten Lungen fanden sich derartige Verhältnisse in 41 Fällen. Die relative Häufigkeit der Pneumokokken resultiert aus der Tatsache, daß sie sich in 17 von 41 Fällen fanden und daß weiterhin

sich Mundstreptokokken in 9 von 41 Fällen züchten ließen. Die Häufigkeit dieser beiden Mikroorganismen — Pneumokokken und pneumokokkenähnliche Keime — stellt sich damit auf 26 von 41 Fällen und stimmt zahlenmäßig mit denen bei postoperativen Bronchopneumonien gefundenen Verhältnissen überein. Ganz abgesehen von dem Umstand, daß von uns bei besserer Technik usw. wahrscheinlich noch eine größere Häufigkeit dieser Keime nachweisbar gewesen wäre, dürfte nicht mehr zu bezweifeln sein, daß die Pneumokokken für die Entstehung der Herdpneumonien als die wichtigsten Mikroorganismen anzusprechen sind.

Eine weitere Analyse unseres Materials ist wegen Raum Mangels nicht zu geben; das gleiche gilt auch für alle anderen Bakterienbefunde.

Auffällig und besonders interessant ist das keineswegs seltene Auftreten „anhämolytischer Streptokokken“, unter denen ich die *Mundstreptokokken* und *pneumokokkenähnliche Keime* verstehe (M. GUNDEL, 2). Dieser häufige Nachweis — durch Kultur, durch Tierversuch oder durch beide Methoden — verdient auch in rein bakteriologischer Hinsicht, sowie unter Berücksichtigung wichtigerer Fragen der Epidemiologie der Erkrankungen und der Variabilität des Pneumococcus (s. Abschnitt II, S. 139) besondere Hervorhebung. Es handelt sich hierbei sicherlich nicht um degradierte Pneumokokken, nicht um R-Formen (vgl. S. 142). Von 362 Lungen erwiesen sich 53 als mit diesen Keimen infiziert, von denen durch die Kultur allein 37, durch Kultur und Tierversuch 11 und nur durch den Tierversuch 5 diagnostiziert werden konnten. Die zuletzt genannten Stämme besaßen hohe Mäusepathogenität. Was die Verteilung auf die verschiedenen Krankheitsbilder anbetrifft, so handelte es sich fast stets um beginnende Prozesse in den Lungen. Meist sind es ältere Personen, fast stets beginnende herdpneumonische Prozesse und nach allen unseren Erfahrungen und Beobachtungen *muß es sich hier um den Typus einer Autoinfektion handeln*, mit der wir uns weiter unten (vgl. S. 209) noch eingehender zu befassen haben werden.

Das in den vorstehenden Ausführungen eingehend besprochene, bisher vorliegende Material *bakteriologischer Untersuchungen an Herdpneumonien läßt die Deutung zu, daß für die Entstehung der Herdpneumonien die Pneumokokken die wichtigsten Mikroorganismen darstellen*. Es würde reizen, unter Berücksichtigung der auf S. 178 in Anlehnung an A. LAUCHE gebrachten Einteilung der verschiedenen Formen der herdförmigen Lungenentzündungen noch kurz eine weitergehende Analyse des von mir gesammelten Materials bakteriologisch untersuchter Herdpneumonien durchzuführen. Jedoch seien nur die wenigen, folgenden kasuistischen Mitteilungen wegen ihrer besonderen Bedeutung gestattet.

Da, soweit ich sehe, Typenbestimmungen von Pneumokokken aus Lungen bei Neugeborenen und Säuglingen fehlen, sei auf vier eigene Beobachtungen kurz hingewiesen:

Fall 1: 1 Tag altes Neugeborene, Fruchtwasser-aspiration, Pneumokokken Typ III und Influenzabacillen, Mutter gesund, pathologisch-anatomisch: fetale Atelektase der Lungen.

Fall 2: 4 Tage alter weiblicher Säugling, Gehirnblutung, bronchopneumonische Herde in der Lunge, die intravital nicht diagnostiziert wurden, Pneumokokkentypus I.

Fall 3: 14 Tage alter männlicher Säugling, Neugeborenen-sepsis, konfluierende hämorrhagische Pneumonie, Pneumokokkengruppe IV.

Fall 4: 3 Monate alter männlicher Säugling, herdförmige Pneumonien, Pneumokokkentypus II.

Fall 5: *Totgeburt*, kongenitale Pneumonien (hämolytische Bronchopneumonien), intrauteriner Fruchttod.

$$\left. \begin{array}{l} \text{Lunge:} \\ \text{Milz:} \end{array} \right\} \text{Pneumokokken der Gruppe IV.}$$

Hier bedarf es weiterer Untersuchungen, die uns wahrscheinlich späterhin zu wichtigen Schlußfolgerungen in pathogenetischer Hinsicht berechtigen werden. Ausführlicher wird bereits durch GUNDEL und LINDEN (4) über einschlägige Untersuchungen an Leichenmaterial berichtet; GUNDEL und SCHWARZ haben spezielle Studien über die Pneumokokken an gesunden Säuglingen zum Abschluß gebracht, während GUNDEL und SCHÄFER in Kürze über Pneumokokkenstudien an kranken Säuglingen und Kindern berichten werden.

Unser Leichenmaterial von Herdpneumonien bei Infektionskrankheiten ist relativ gering. So enthält es nur einen Fall nach Keuchhusten (Gruppe IV) und zwei Fälle bei Lungentuberkulose (gleichfalls Gruppe IV). Mehrere inzwischen mit SCHÄFER durchgeführte intravitale Untersuchungen bei infektionskranken Kindern, deren Krankheitsverlauf durch Herdpneumonien kompliziert wurde, lieferten bisher stets IV-Kokken als Krankheitserreger.

Wichtig ist das von uns gesammelte Material von 16 intravital untersuchten Fällen von Grippepneumonien. In jedem Fall fanden wir wiederholt Influenzabacillen, die Typenverteilung der gleichfalls stets und wiederholt gefundenen Pneumokokken geht aus der folgenden Aufstellung hervor:

Typus I: 0 Fälle
 „ II: 0 „
 „ III: 3 „
 „ IV: 13 „

Man ersieht aus vorstehendem kleinen Material das Fehlen der Typen I und II, das zahlreiche Vorkommen der Gruppe IV. Damit ist zweifellos KUCZYNSKI und WOLFF recht zu geben, daß die Infektion mit Influenzabacillen den saprophytischen Keimen den Weg zur pathogenen Wirksamkeit ebnet (vgl. S. 181). Die primäre Infektion dürfte bei diesen Herdpneumonien genau so wie bei den zunächst einfacheren Formen akuter Bronchitiden durch Influenzabacillen erfolgen, worauf sekundär eine Invasion durch Pneumokokken, allermeist durch solche der Gruppe IV stattfindet.

Schließlich wäre noch kurz der Herdpneumonien in anderweitig erkrankten Lungen zu gedenken, bei denen wir gleichfalls in überwältigender Menge Pneumokokken der Gruppe IV nachweisen konnten.

Die Verwertung des in diesem Abschnitt gesammelten Materials in ätiologischer, pathogenetischer und epidemiologischer Hinsicht muß den Ausführungen des Abschnitts 8 f überlassen bleiben, in dem das Gesamtproblem des Zustandekommens aller Formen von Lungenentzündungen einer Betrachtung unterzogen werden soll.

7. Die Typenverteilung der im strömenden Blut, Liquor, Ohreiter, Peritonealexsudat sowie bei *Ulcus serpens* und *Conjunctivitis* gefundenen Pneumokokken.

Bereits aus den klassischen Untersuchungen R. KOCHS geht hervor, daß bei tödlichem Verlauf der Pneumonie eine Septicämie der Pneumokokken häufig ist. Durch Blutentnahme bei Lebenden gelang es in zahllosen Untersuchungen,

allerdings ganz verschieden häufig, die Pneumokokken, speziell bei der lobären Pneumonie, aus dem strömenden Blut zu züchten. Nach den Befunden von A. FRÄNKEL, SCHOTTMÜLLER, JOCHMANN u. a. konnte man annehmen, daß es in etwa 20—30% aller lobären Pneumonien möglich ist, die Keime aus dem Blute (besonders schwerer Fälle) zu züchten. Schon damals glaubte man in einem positiven Nachweis ein prognostisch sehr ungünstiges Zeichen zu sehen. In dem letzten Jahrzehnt sind nach dem Vorgang von SCHOTTMÜLLER vor allem durch amerikanische Forscher diese Blutuntersuchungen bei Pneumonien sehr gefördert worden.

Die Technik der Blutuntersuchung bei Pneumoniekranken wird ähnlich wie bei SCHOTTMÜLLER von den Amerikanern meist so beschrieben, daß 20 ccm Venenblut zur Hälfte in möglichst große Mengen flüssigen Nährsubstrats verbraucht, zur anderen Hälfte zur Verwendung von Agargußplatten verarbeitet wurden. Wie schon die ersten deutschen Untersucher, so schreiben auch die letzten amerikanischen Arbeiten dem positiven Pneumokokkenbefund im Blute eine wichtige prognostische Bedeutung zu. So starben unter 448 Fällen, bei denen AVERY, CHICKERING, COLE und DOCHEZ in 30,3% Pneumokokken züchten konnten, 55,8% der positiven Fälle gegenüber nur 8,3% der negativen!

Besonders wichtig sind die Untersuchungsergebnisse von CECIL, BALDWIN und LARSEN, die an ihrem Material von 2000 Fällen lobärer Pneumonien eine beträchtliche Zahl von Blutuntersuchungen durchführen konnten. Von ihrer Technik sei nur kurz erwähnt, daß sie in den meisten Fällen sich mit der Überführung von 1—5 ccm Blut in Fleischbrühebouillon und von 1 ccm in Agargußplatten zur Bestimmung der Keimzahlen in 1 ccm Patientenblut begnügten. Zunächst sei die Tabelle 16 wiedergegeben, die an der Hand von 326 Fällen die Zahl der positiven Pneumokokkenblutkulturen für die verschiedenen Typen angibt.

Tabelle 16.

Ergebnisse der Blutkulturen in 326 Fällen von Pneumokokkenpneumonien.

Pn.-Typus	Zahl der Blutkulturen	Zahl der positiven Blutkulturen
I	125	33 = 26,4%
II	75	31 = 39,7%
III	36	10 = 27,7%
IV	90	15 = 16,6%
insgesamt	326	89 = 24,0%

Diese einmaligen Untersuchungen liefern natürlich nicht so viele positive Ergebnisse wie mehrmalige Blutuntersuchungen bei einem Patienten. So wurden Pneumokokken bei 107 wiederholt untersuchten Patienten in 34,5% gegenüber den einmalig untersuchten 326 Patienten nur in 24% gezüchtet. Wie wir auch später sehen werden, ließ sich die Gruppe IV am seltensten aus dem strömenden Blut züchten. Wichtig sind nun die Beziehungen, die zwischen dem Pneumokokkennachweis im Blut, der Typenzugehörigkeit und dem Krankheitsverlauf bestehen. Hierüber sei nach CECIL und Mitarbeitern die Tabelle 17 angegeben.

Tabelle 17. Häufigkeit der Blutkulturen in Beziehung zur Typenverteilung und Prognose.

Pn.-Typ.	Pneumoniefälle (genesen)		Pneumoniefälle (gestorben)	
	Zahl	positive Blutkulturen	Zahl	positive Blutkulturen
I	87	9 = 10,3%	38	24 = 63,1%
II	39	3 = 7,6%	36	28 = 77,7%
III	17	2 = 11,1%	19	8 = 42,1%
IV	64	1 = 1,5%	26	14 = 53,8%
	<u>207</u>	<u>15 = 7,2%</u>	<u>119</u>	<u>74 = 62,1%</u>

Nach dieser Tabelle zeigten von 207 Patienten, die genesen, nur 7,2% einen positiven Blutbefund, während von 119 Gestorbenen in 62,1% der Pneumokokkennachweis im Blut gelang! Während sich bei den Gestorbenen keine wesentlichen Unterschiede in den positiven Befunden der einzelnen Typen ergaben, ist bei den Genesenen der niedrige Prozentsatz positiver Blutkulturen in der Gruppe IV besonders auffällig.

Um die Bedeutung eines positiven Blutbefundes bei der lobären Pneumonie für die Prognose zu erkennen, sei noch die Tabelle 18 nach der Arbeit von CECIL, BALDWIN und LARSEN angegeben, die neben den Letalitätsziffern für Patienten mit positiven Blutkulturen auch diejenigen für solche mit negativen Blutkulturen aufführt.

Tabelle 18. Letalitätsziffern bei Pneumonien mit positiven bzw. negativen Blutkulturen.

Pn.-Typ.	Letalität bei Fällen mit sterilen Blutkulturen		Letalität bei Fällen mit positiven Blutkulturen	
	Zahl	Letalität	Zahl	Letalität
I	92	14 = 15,2%	33	24 = 72,7%
II	47	8 = 16,2%	31	28 = 90,3%
III	26	11 = 41,5%	10	8 = 80,0%
IV	75	12 = 16%	15	14 = 93,3%
	<u>240</u>	<u>45 = 18,7%</u>	<u>89</u>	<u>74 = 83,1%</u>

Die beträchtlichen Unterschiede zwischen den beiden Kolonnen sind in die Augen springend, die Bedeutung einer positiven Blutkultur bei Pneumonien für die Prognose geht ohne weiteres aus den beiden Tabellen 17 und 18 hervor.

Aus dem Jahre 1928 liegt schließlich noch ein Bericht von ROSENBLÜTH über Blutkulturen an 500 Fällen akuter lobärer Pneumonien aus dem Harlem-Hospital in New York vor. Bei diesem Material konnte ROSENBLÜTH in 112 Fällen (= 22,4%) Pneumokokken nachweisen. Die Befunde verteilen sich auf die verschiedenen Typen wie folgt:

Typus I: 149 Fälle: Blut positiv in 50 Fällen = 35%
 „ II: 95 „ : „ „ „ 30 „ = 31%
 „ III: 66 „ : „ „ „ 17 „ = 25%
 „ IV: 190 „ : „ „ „ 15 „ = 7,8%

Ein positiver Pneumokokkenbefund überwiegt damit bei weitem bei den fixen Typen. In der Gruppe IV findet er sich nur in fast 8^o/_o. Ich verweise auf meine früheren Ausführungen (vgl. S. 150 u. 169), nach denen ich befürchtete, daß es sich bei den in der Literatur angegebenen IV-Infektionen wahrscheinlich nicht immer um solche handelt (Fehldiagnosen bei einmaligen Untersuchungen). Auch das Material der Pneumokokkenbefunde im strömenden Blut läßt sich durchaus in dieser Richtung anführen, da die Letalität der sog. sicheren IV-Infektionen in der Literatur keineswegs geringer ist als die der anderen (s. z. B. Tabelle 17 und 18).

Wegen der Wichtigkeit der Beziehung zwischen Prognose und Septicämie bei der lobären Pneumonie sei auch das der Tab. 17 entsprechende Material von ROSENBLÜTH in der Tabelle 19 zusammengestellt.

Tabelle 19. Häufigkeit der positiven Blutkulturen in günstig bzw. ungünstig endenden Pneumoniefällen.

Pn.-Typ.	Pneumoniefälle (genesen)		Pneumoniefälle (gestorben)	
	Zahl	positive Blutkulturen	Zahl	positive Blutkulturen
I	106	21 = 19 ^o / _o	43	29 = 67 ^o / _o
II	63	12 = 19 ^o / _o	32	18 = 56 ^o / _o
III	42	4 = 9 ^o / _o	24	13 = 54 ^o / _o
IV	167	8 = 4 ^o / _o	23	7 = 30 ^o / _o

Abgesehen von unwesentlichen Abweichungen, zeigt auch die Tabelle 19 die Bedeutung der Blutkulturen für die Prognose der lobären Pneumonie. Als gemeinsamer wichtiger Befund hebt sich auch bei diesem Material wieder die *Sonderstellung der Gruppe IV* heraus.

Wenn wir im folgenden die Typenverteilung der Pneumokokken in anderen Sekreten untersuchen wollen, so geschieht es einmal aus dem Grunde, daß in der bisher vorliegenden Literatur keinerlei Materialsammlungen durchgeführt worden sind und daß andererseits die Typendifferenzierung der Pneumokokkeninfektionen der Meningen, des Ohres und des Peritoneums eine fast ebenso beträchtliche Bedeutung hat wie die der Pneumokokken-Herdpneumonie. Wie ich schon eingangs dieses Abschnittes betonte, hat man sich bisher zu Unrecht mit der Typendifferenzierung bei der lobären Pneumonie begnügt. Erst die genaue Kenntnis der Erreger anderer Pneumokokkenerkrankungen vermag für die lobäre Pneumonie wie für die Herdpneumonie eine endgültige Klärung unseres epidemiologischen und pathogenetischen Verständnisses zu erzielen.

Betrachten wir zunächst die Typendifferenzierung der aus Lumbalpunktionen bei *Meningitiden* gezüchteten Pneumokokken, dann müssen wir zuvor leider feststellen, daß das bisher vorliegende Material nur sehr klein ist. NEUFELD und SCHNITZER, die diese Frage überhaupt nicht weiter berühren, führen in ihrer Tabelle nur das Meningitismaterial von CHRISTENSEN und CHAPIN in ihrer Monographie an. CHRISTENSEN fand unter seinen 16 Fällen 5 Typus I-, 0 Typus II-, 5 Typus III- und 6 Gruppe IV-Infektionen. CHAPIN berichtet von 3 Meningitiden, die sämtlich durch Pneumokokken der Gruppe IV

hervorgerufen sein sollen. Ohne genaue Kenntnis des klinischen Bildes ist jedoch mit diesem Material nichts anzufangen. Stets fragt es sich, ob es sich um eine primäre oder sekundäre Meningitis handelt. So gilt leider das gleiche für das von WHITTLE mitgeteilte Material von 13 Fällen. WHITTLE führt ferner mit den Meningitiden Otitis media und Hirnabszesse zusammen auf, so daß der Wert seines Materials für unsere Betrachtungen gering ist. Immerhin ist die Typenverteilung so auffällig, daß sie genannt sei. Von den 13 Stämmen gehören 9 dem Typus I, 1 dem Typus II, 2 dem Typus III und 1 der Gruppe IV an. Sowohl bei CHRISTENSEN als auch bei WHITTLE finden wir damit bei den genannten Infektionen das Überwiegen der fixen Typen, das wahrscheinlich noch deutlicher würde, wenn klinische Diagnose und weitere Aufteilung eine bessere Analyse ermöglichen. M. GUNDEL konnte ein Material von bisher 14 Pneumokokkenstämmen aus Lumbalpunktaten sammeln. Die Typenverteilung dieser Erreger war die folgende:

Typus I:	5 Fälle
„ II:	5 „
„ III:	2 „
Gruppe IV:	2 „

Eine Analyse dieser Pneumokokkenmeningitiden führt zu außerordentlich interessanten Ergebnissen. Bei beiden IV-Erkrankungen handelt es sich um sekundäre Meningitiden: Der eine Fall war eine Meningitis bei einem 9 Monate alten Säugling nach einer Bronchopneumonie (!), der andere Fall war eine Meningitis bei einem 12jährigen Knaben nach einem schweren Unfall (Autoinfektion?, locus minoris resistentiae?!). Weiter handelte es sich bei beiden Typus III-Meningitiden um solche nach schweren Ohraffektionen bei älteren Patienten. Als selbständige primäre Krankheitsfälle bleiben allein *sämtliche* 10 Typus I- und II-Erkrankungen übrig. Es handelte sich hierbei ausschließlich um Patienten jugendlichen Alters, meist um solche des Kleinkinderalters. Damit erkennen wir ein *gewaltiges Überwiegen der I- und II-Infektionen der Meningen, soweit es sich um primäre Erkrankungen handelt.* Das von GUNDEL gesammelte Material ist zwar klein, wegen des Fehlens anderer Untersuchungen jedoch wichtig und es sollte zu weiteren umfangreicheren Sammlungen aufordern.

Eine wesentlich andere Typenverteilung der Pneumokokken findet man bei jenen Stämmen, die aus *Ohreiter* gezüchtet worden sind. Leider liegt auch hierüber nur ein beschränktes Material vor. Eine besondere Rolle spielt der Typus III der Pneumokokken, der von WIRTH bei Untersuchungen von 84 Eiterproben aus akuten Mittelohrentzündungen in 23,8% als Erreger festgestellt werden konnte. In späteren Untersuchungen teilt WIRTH (2) die Typenbestimmung bei 57 verschiedenen Pneumokokkenstämmen mit, von denen allerdings nur 39 aus Eiter bei Otitis media gezüchtet wurden. Die Typenverteilung dieser 39 Pneumokokkenstämme war die folgende:

Typus I:	10 Fälle
„ II:	4 „
„ III:	13 „
„ IV:	12 „

Am zahlreichsten finden sich damit die Pneumokokken des Typus III. HAZAY teilt ferner kürzlich 5 Fälle von Otitis media bei Kindern mit, von denen

2 durch Pneumokokken des Typus I, 2 durch Pneumokokken des Typus III und 1 durch die Gruppe IV bedingt wurden. Schließlich berichten BAUER und ST. CLAIR über 18 Fälle von Pneumokokkeninfektionen des Mastoids und der Meningen. Hierbei herrschte der Typus III vor bei den Meningitiden im Anschluß an die Otitis media, während die Gruppe IV häufiger bei Meningitis ohne Otitisanamnese zu sein schien. Wie auch von mir bereits oben betont, gibt das häufige Vorkommen der Gruppe IV der Pneumokokken bei gesunden Menschen ohne weiteres die Erklärung ab für das fast ausschließliche Auftreten der Gruppe IV bei *Meningitis im Anschluß an Schädelverletzungen*, sowie im Anschluß an paranasale Sinusitis. Schließlich konnte ich selbst noch in 39 Eiterproben von Otitis media Pneumokokken feststellen, die diese Typenverteilung aufwiesen:

Typus	I:	9	Fälle
„	II:	4	„
„	III:	25	„
Gruppe	IV:	1	Fall

Wir sind auf Grund des leider immer noch relativ kleinen Materials vorläufig zu dem Schluß berechtigt, daß *am zahlreichsten die Pneumokokkeninfektionen des Ohres durch die fixen Typen hervorgerufen werden und daß bei diesen der Typus III an Häufigkeit überwiegt*. Hier sei die Anregung gegeben, systematischer alle Ohreiterungen bakteriologisch zu untersuchen, da nicht nur nach WIRTH, BONNAHON u. a. sehr nützliche Schlüsse für Prognose und Therapie ermöglicht werden, sondern weil die Untersuchung eines sehr großen Materials in den verschiedensten Kliniken vielleicht auch genauere Unterlagen für die Pathogenese der Ohreiterungen liefern wird.

Noch spärlicher ist das bisher veröffentlichte Material von *Pneumokokkenperitonitiden*. Aus jüngster Zeit liegt nur die Mitteilung von WHITTLE vor, der leider wieder seine bei Peritonitis gezüchteten Pneumokokkenstämme zusammenwirft mit solchen bei „anderen Läsionen, einschließlich Abscessen, Arthritis, Peritonitis usw.“ gezüchteten. Er bringt 7 Stämme, von denen 3 Typus I, 1 Typus III und 3 Gruppe IV waren. Somit ist sein Material nicht verwertbar. Sonst liegt nur die Mitteilung von HAZAY vor, der über 5 Pneumokokkenperitonitiden berichtet, von denen 3 Typus I- und 2 Typus II-Stämme waren. Ich selbst konnte während dreier Jahre 11 *Pneumokokkenperitonitiden*, sämtlich bei weiblichen Personen, untersuchen, deren Erreger mit einer Ausnahme (Typus II) *alle dem Typus I angehörten*. Ich werde auf diese Frage in einer späteren Veröffentlichung zurückkommen (M. GUNDEL und W. SCHÄFER). Dringend erforderlich erscheint es, auch hier weiteres Material zu sammeln. Ich bin gerne bereit, alles pneumokokkenverdächtige Material zu untersuchen und zu sammeln, um damit in späterer, aber absehbarer Zeit etwas größere Zahlenreihen veröffentlichen zu können. Nach meinem Dafürhalten kann für die *Pneumokokkenperitonitis* angenommen werden, daß *in den allermeisten Fällen Typus I der Erreger dieses Krankheitsbildes zu sein scheint*. Ob überhaupt die Gruppe IV und auch der Typus III hier eine pathogene Rolle spielen können, bleibe dahingestellt. Die Untersuchung eines größeren Materials dürfte auch hier zu sehr interessanten Ergebnissen führen. Das von chirurgischer Seite veröffentlichte Material — so neuerdings von KIRCHHOFF und SCHAUDIG — berücksichtigt leider die serologische Differenzierung nicht. Auch fehlen leider

bisher alle exakten Untersuchungen über den Infektionsweg durch Untersuchung anderer Se- und Excrete (fast ausschließliches Vorkommen beim weiblichen Geschlecht; Sputum- und Vaginaluntersuchungen — Infektion von der Vagina aus oder nach Pneumonien?). In einem Fall konnte ich kürzlich neben Peritonealeiter auch Sputum und einen Vaginalabstrich bakteriologisch untersuchen. In *allen drei* Proben fanden sich zahlreich I-Pneumokokken von der gleichen hohen Virulenz! — Systematische Untersuchungen über die Pneumokokkentypen, ein Vergleich mit der Verlaufsart der einzelnen Fälle und Versuche über eine typspezifische Serumtherapie nach Feststellung des Typs und voraufgegangene Behandlung mit polyvalentem Serum (intraperitoneal?) erscheinen bei diesem im allgemeinen wissenschaftlich vernachlässigten Krankheitsbild dringend erforderlich!

Als letzte menschliche Pneumokokkeninfektion sei in diesem Abschnitt noch das *Ulcus serpens* und die *Pneumokokkenconjunctivitis* behandelt. Leider liegen auch hier nur einige spärliche, völlig unzureichende Literaturangaben vor. Seit 1 $\frac{1}{2}$ Jahren bearbeite ich mit der Heidelberger Augenklinik diese Frage und ich weise auf jene spätere Veröffentlichung hin (M. GUNDEL und LOBECK). MARGINESCU und CORDA teilen 4 Fälle von *Ulcus serpens corneae* mit, deren Erreger sämtlich der Gruppe IV angehören. CHENEY berichtet über 12 derartige Infektionen, bei denen 4 Stämme dem Typus III und 8 Stämme der Gruppe IV zuzurechnen waren. Schließlich spricht WHITTLE von 5 Pneumokokkenconjunctividen, die einmal Typus II, einmal Typus III und dreimal der Gruppe IV angehörten. HAZAY teilt einen Fall von *Pneumokokkenconjunctivitis* mit, dessen Erreger der Gruppe IV angehörte. GUNDEL und LOBECK konnten bisher 21 Fälle untersuchen, bei denen eine ganze Reihe interessanter bakteriologischer Feststellungen hinsichtlich Virulenz, biologischer Leistungsfähigkeit u. a. erhoben werden konnten. Ein Stamm unseres Materials gehörte dem Typus I, fünf dem Typus III an, die 15 anderen jedoch der Gruppe IV bzw. den pneumokokkenähnlichen Keimen und avirulenten Pneumokokken (6). Es erscheint bereits einigermaßen gesichert, daß entgegen der Typenverteilung der aus Blut, Ohreiter, Lumbalpunktaten und Peritonealexsudat gezüchteten Pneumokokkenstämme, bei denen zweifellos die fixen Typen erheblich überragen und die Gruppe IV ganz bzw. fast völlig zurücktritt, sich beim *Ulcus corneae serpens* und der *Pneumokokkenconjunctivitis* ein ganz anderes Bild findet, indem *bei diesen Krankheitsbildern die Gruppe IV* und *völlig avirulente Formen alle anderen weit übertreffen*. Auch dies sind wieder sehr interessante Befunde, deren weitere Bearbeitung gleichfalls zu wichtigen Folgerungen führen dürfte.

Wenn auch das bisher vorliegende Material von Pneumokokkeninfektionen des Ohres, der Meningen, des Peritoneums und des Auges leider noch relativ klein ist, hoffen wir doch, durch die in diesem Abschnitt vorgenommene Analyse gezeigt zu haben, daß es notwendig ist, diesen Infektionen erhöhte Aufmerksamkeit zu schenken. Die bisher gesammelten Ergebnisse berechtigen uns zu der Annahme, daß weitere Untersuchungen auch hier zu wichtigen Schlußfolgerungen hinsichtlich Ätiologie, Epidemiologie und Pathogenese führen werden. Über die eingangs besprochenen Beziehungen zwischen Pneumokokkennachweis im Blut, Typenverteilung und Prognose konnte bereits einige Klarheit geschaffen werden. Für die *Pneumokokkenmeningitis* lassen sich

bereits gleichfalls, wenn auch nur andeutungsweise, Beziehungen zwischen der Typenzugehörigkeit und Pathogenese aufdecken. Das gleiche wird wahrscheinlich später Geltung finden für die Pneumokokkeninfektionen des Auges.

8. Die Pathogenese und Epidemiologie der menschlichen Pneumokokkeninfektionen unter besonderer Berücksichtigung der Lungenentzündungen.

Mit aller Bestimmtheit kann behauptet werden, daß, außer der Anwesenheit der Pneumokokken — als fast ausschließlichm Erreger der Pneumonien — weitere Bedingungen realisiert werden müssen, damit eine Lungenentzündung zustande kommen kann. Hierbei sei es zunächst gleichgültig, ob es sich um eine lobäre oder um eine lobuläre Pneumonie handelt, denn Sichereres wissen wir auch heute noch nicht darüber, warum die Anwesenheit des Pneumococcus in den Lungen das eine Mal typische Lappenpneumonien, das andere Mal herdförmige Entzündungen zur Folge hat. Die Bedeutung der Immunitätslage, der Resultante aus der Virulenz des Parasiten und aus der Abwehrbereitschaft des Wirtsorganismus im weitesten Sinne, für das Zustandekommen der Lungenentzündung ist bereits kurz auf S. 157 beleuchtet worden.

Wenn wir uns in den Teilen 1—7 dieses Abschnittes bemüht haben, die Bedeutung der Pneumokokkentyperforschung und ihrer Ergebnisse bei den verschiedenen menschlichen Pneumokokkeninfektionen zur Darstellung zu bringen, dann können wir jetzt den Versuch unternehmen, jene größtenteils neuen Befunde für die Beantwortung unserer eingangs angeführten epidemiologischen und pathogenetischen Fragestellungen zu verwerten. Eine solche Analyse zwingt naturgemäß zu einer getrennten Behandlung der verschiedenen Faktoren, die wir in dem Begriff der Immunitätslage einzuordnen bestrebt sind. Das Zustandekommen der durch Pneumokokken bedingten Lungenentzündungen sehen wir abhängig von dem Erreger und seinen Eigenschaften, sowie von dem Wirtsorganismus und dessen Eigentümlichkeiten.

Besprechen wir zunächst jene Faktoren, die den Erreger der Pneumonie betreffen, dann erscheinen als besonders wichtig die Bedeutung der verschiedenen Pneumokokkentypern, die Schwankungen in der Virulenz dieses Keimes, sowie die Fragen nach der Bedeutung des Infektionsweges.

a) Die Bedeutung der Pneumokokkentypern.

Wenn man von der Typenverteilung bei Empyemen (vgl. S. 175) ausgeht, dann kann man feststellen, daß nur ausnahmsweise die fixen Pneumokokkentypern I und II vermißt werden, fanden sie sich doch unter 81 von GUNDEL zum Teil mit LINDEN gesammelten Fällen in 86%, bzw. nach „sicheren“ lobären Pneumonien in 97%! Sehr selten fand sich die „saprophytische“ Gruppe IV (so 6mal unter 81 Pneumokokkenempyemen) und in diesen Fällen handelte es sich stets um Empyeme nach Grippepneumonie. Die überragende Bedeutung der Typen I und II konnte von mir gleichfalls für die Pneumokokkenmeningitis und -Peritonitis nachgewiesen werden. Bei der Pneumokokkenperitonitis konnten auffälligerweise nur Keime des Typus I und II gezüchtet werden, während offenbar die saprophytische Gruppe IV sich als Erreger einer Meningitis nur bei den sekundären Formen dieses Krankheitsbildes (nach

Trauma, aufsteigender Infektion), der Typus III nur nach vorausgegangenen Ohraffektionen, seltener (?) im Verfolg einer III-Pneumonie, nachweisen lassen. Bei genauer Analyse erkennt man weiter, daß die primäre lobäre Pneumonie ebenfalls nur ausnahmsweise durch die „saprophytischen“ Pneumokokken hervorgerufen wird. Ein ganz anderes Bild der Typenverteilung zeigt sich hingegen bei Herdpneumonien und Bronchitiden. Hier finden wir nur ausnahmsweise die fixen Typen (vgl. S. 180), ganz überwältigend die Gruppe IV. Und diese bei intravitalen Untersuchungen gewonnenen Befunde, die ich kurz in der nachstehenden Tabelle 20 zusammenfassen möchte, werden bestätigt durch die von GUNDEL und LINDEN durchgeführten bakteriologischen Untersuchungen an Leichenlungen, die gleichfalls in dem letzten Abschnitt der Tabelle 20 aufgeführt werden.

Tabelle 20. Typenverteilung bei verschiedenen menschlichen Pneumokokkeninfektionen.

Autoren	Krankheitsbild	Zahl	Typus I	Typus II	Typus III	Gruppe IV
POWELL, ATWATER und FELTON	Gesunde (418mal untersucht)	93	4,3%	6,7%	10,7%	78,3%
GUNDEL und LINDEN	Gesunde (1113mal untersucht)	99	3,9%	4,5%	16,4%	75,9%
COLE	lobäre Pneumonie	700	35%	30%	10%	25%
CECIL, BALDWIN und LARSEN	lobäre Pneumonie	1913	33,6%	19,1%	13,3%	33,1%
GUNDEL und LINDEN	lobäre Pneumonie	76	50%	25%	15%	10%
GUNDEL und LINDEN	Empyem	81	67%	20%	6%	7%
WHITTLE	Empyem	31	77,4%	12,9%	6,4%	3,2%
GUNDEL und LINDEN	Herdpneumonien	127	2%	6%	22%	70%
GUNDEL und LINDEN	postoperative Pneumonien	41	2,4%	2,4%	7,3%	87,8%
GUNDEL und LINDEN	Bronchitis	146	0%	6%	14%	80%
GUNDEL und LINDEN	Leichenlungen (97 positive Befunde unter 362 Lungen)	97	2,0%	7,2%	13,4%	77,3%

Die sich aus eingehender Betrachtung der Tabelle 20 ergebenden Schlußfolgerungen könnten noch vervollständigt werden durch eine weitere Aufteilung vorstehenden Materials, z. B. der Pneumokokkenbefunde in Leichenlungen, ferner bei Peritonitis, Meningitis, Conjunctivitis, Otitis usw.; jedoch muß hier auf die ausführlichere Darstellung in den verschiedenen Teilen dieses Abschnittes verwiesen werden. Vor allem auch das von GUNDEL und LINDEN gewonnene Material berechtigt uns zu der Annahme, daß wahrscheinlich nur im frühen Kindesalter primäre Lungenentzündungen durch Pneumococcus IV hervorgerufen werden. Hingegen handelt es sich bei den IV-Entzündungen der Erwachsenen in den allermeisten Fällen um sekundäre Erkrankungen, seien sie postoperativ bedingt oder im Verfolg eines mehr oder minder langen Krankengagers, seien sie hypostatische oder herdförmige Pneumonien.

Die großen Unterschiede, die bei den verschiedenen Pneumokokkenerkrankungen hinsichtlich der Typenverteilung des Erregers vorliegen, können nicht bestritten werden. Die allermeisten der lobären Pneumonien werden durch die Typen I und II hervorgerufen, die durch Ansteckung von außen in den Körper gelangen müssen, da sie sich nur ausnahmsweise bei den Erkrankten selbst aus der Mundhöhle züchten lassen, in der auch bei I- und II-Pneumonien fast stets der Typ IV feststellbar bleibt. Die fixen Typen I und II müssen ja durch Ansteckung von außen erworben werden, da sie einmal bei Gesunden sehr selten sind und andererseits I- und II-Träger keineswegs an Pneumonie erkranken brauchen, vielmehr meist nur als Überträger in Betracht kommen. Ganz anders bei den Herdpneumonien: hier sind es die saprophytischen Formen, die auf den Schleimhäuten der Luftwege ubiquitär verbreitet sind. Diese Form der Lungenentzündungen entsteht fast nur durch Autoinfektion: Operationen, Arteriosklerose, Zirkulationsstörungen, andere innere Erkrankungen schädigen die Widerstandskräfte und machen jene an sich meist weniger virulenten Keime zu Krankheitserregern (vgl. S. 201). Hieraus müßte zu folgern sein, daß wir die IV-Infektionen vorwiegend in den höheren Lebensaltern finden, was auch in der Tat zutrifft (vgl. M. GUNDEL und H. LINDEN [2]). Daß ausnahmsweise Herdpneumonien und Bronchitiden auch durch die fixen Typen hervorgerufen werden können, scheint sichergestellt, da das Zustandekommen von Herdpneumonien auf dem Wege einer Autoinfektion sich naturgemäß auch bei solchen Personen abspielen kann, die in ihrer Mundhöhle keine Pneumokokken der Gruppe IV, vielmehr solche des Typus I oder II oder III besitzen. So sind meines Erachtens die seltenen Herdpneumonien und Bronchitiden zu verstehen, die durch diese fixen Typen hervorgerufen werden.

Unterstrichen wird die Berechtigung dieser soeben skizzierten Ansichten durch den GUNDEL und LINDEN nicht selten gelungenen Nachweis „vergrünender Streptokokken“ (Mundstreptokokken nach GUNDEL) in Lungen (vgl. S. 186). Diese Keime wurden von ihnen fast ausschließlich bei beginnenden Prozessen gefunden. Ob aus diesen Keimen Pneumokokken der Gruppe IV (oder womöglich Pneumokokken der fixen Typen) hervorgehen können, wage ich noch nicht zu entscheiden. Diese Befunde könnten dafür sprechen, daß wir in den genannten Keimen bei ihrem Nachweis aus Lungen in beginnenden Entzündungsprozessen bereits Spielarten oder Übergangsformen zu den echten Pneumokokken vor uns haben und daß wir diese Keime im allgemeinen gerade nur in dem kurz begrenzten Zeitraum des Pathogenwerdens züchten konnten. Manche mikrobiologischen Untersuchungen von M. GUNDEL (in noch unveröffentlichten Versuchen) an derartigen Stämmen sprechen für die Richtigkeit einer derartigen Ansicht.

Mir erscheint es empfehlenswert, bei Untersuchungen über die Variabilität der Strepto-Pneumokokkengruppe sich besonders solcher Stämme zu bedienen.

Bei jenen Fällen des gelungenen Nachweises von Mundstreptokokken sieht man den Mechanismus einer Autoinfektion besonders deutlich und diese Tatsache erscheint geeignet, als vielleicht wichtigstes Beweismaterial für die Berechtigung der unterschiedlichen Beurteilung der lobären und herdförmigen Pneumonien in pathogenetischer Hinsicht zu dienen. Von Wichtigkeit dürften in Beziehung zu diesen Ausführungen die neueren bakteriologischen Studien über die

Variabilität der Pneumokokken sein. Nach den neuesten Erfahrungen stellen die Pneumokokkentypen wahrscheinlich keine unveränderlichen Formen dar. Die vereinzelt STILLMAN, BERGER und ENGELMANN u. a. gelungenen Experimente, Typen ineinander überzuführen, sowie die neuen amerikanischen Arbeiten von GRIFFITH und die Studien von NEUFELD und LEVINTHAL (vgl. S. 140) zeigen, daß der relativ stabile Pneumococcus der fixen Typen doch selbst in vitro unter bestimmten Umständen variabel ist. Besonders genau ist z. B. von STILLMAN der Typus II untersucht worden, der eine ganze Reihe von Spielarten und Unterformen aufweisen kann. In praktischer Hinsicht berechtigen uns alle diese Laboratoriumsexperimente zu der Ansicht, die schon vor Jahrzehnten von KRUSE und vielen anderen geäußert wurde, daß die zunächst harmlosen Bewohner der Mundhöhle bestimmte Veränderungen erfahren können, die ihnen pathogene Eigenschaften vermitteln und die bei einer Veränderung des Wirtsorganismus die Möglichkeit einer Autoinfektion schaffen.

Wenn damit unseres Erachtens eine auch schon recht weitgehende Klärung des epidemiologischen und pathogenetischen Bildes der Lungenentzündungen erzielt wird, scheinen diese neueren bakteriologischen und tierexperimentellen Untersuchungen doch vorläufig nur Geltung zu haben für die Pneumokokken-erkrankungen der Erwachsenen. Über die Typenverteilung der Pneumokokkeninfektionen der Kinder fehlen genaue Untersuchungen. Diese Tatsache ist sehr bedauerlich, da die Frage einer spezifischen Therapie in dieser Altersklasse durchaus erfolgversprechend und bei der Häufigkeit und Schwere dieser Erkrankung sehr wichtig ist. Das geringe vorliegende Material ist auch nicht sorgfältig genug getrennt hinsichtlich lobärer und herdförmiger Pneumonie. Diese Trennung stößt allerdings auch auf nicht unbeträchtliche Schwierigkeiten. Im Gegensatz zu den Befunden bei Erwachsenen soll die Gruppe IV der Pneumokokken bei Kindern eine viel größere Rolle als Krankheitserreger spielen (WOLLSTEIN und BENSON, sowie PISEK und PEASE). Das vorliegende Material verliert aber dadurch weiterhin erheblich an Wert, daß es, abgesehen von seiner geringen Größe, meist mit unzureichender Technik gewonnen wurde. Die Befunde wurden erhalten durch Untersuchung von Sputum (das man aber doch nur bei älteren Kindern erhalten kann), von Mundflüssigkeit oder Abstrichen aus dem Rachen. Hierdurch erhält man jedoch zweifellos viele falsche Ergebnisse, wie ich selbst mehrfach Gelegenheit hatte nachzuweisen. Nur ausnahmsweise ist man in der Lage, aus dem Rachen Keime des gleichen Typs zu züchten wie aus den Krankheitsprozessen. Auch DUFOUR und DUCHON vermochten durch ihre Untersuchungen selbst mittels der Lungenpunktion *intra vitam* keine Klärung zu erzielen. Bei der großen Bedeutung der Pneumokokkeninfektionen für das Kindesalter scheinen darum weitere Untersuchungen erwünscht, die von M. GUNDEL und H. LINDEN begonnen und von M. GUNDEL und W. SCHÄFER weiter geführt werden. Da Untersuchungen des Nasenrachenraumes abzulehnen waren, blieben allein Untersuchungen des Pleurapunktates und postmortale Lungenuntersuchungen übrig, da Lungenpunktate zur Untersuchung nicht zur Verfügung standen. Es konnte bereits von M. GUNDEL und Mitarbeitern eine nicht unbeträchtliche Zahl von Empyemen (vgl. S. 176) und Lungen untersucht werden. 50 Pneumokokkenbefunde von Kindern der verschiedenen Altersstufen, die aus Empyemen gezüchtet wurden, sind in der Tabelle 21 zusammengestellt.

Tabelle 21. Typenverteilung der aus Empyemen bei Kindern gezüchteten Pneumokokken.

Pn.-Typus	Insgesamt	1. Lebensjahr	2.—5. Lebensjahr	6.—10. Lebensjahr
I	37	5	22	10
II	5	3	2	
III	2	1	1	
IV	6	3	3	
zusammen:	50	12	28	10

Aus der Tabelle 21 resultiert die überraschend große Bedeutung der Typus I- und II-Infektionen für diese schweren Pneumokokkenerkrankungen des Kindesalters. Besonders überwiegen die fixen Typen im Kindesalter gegenüber den Neugeborenen und Säuglingen. Diese Ergebnisse stehen im Gegensatz zu der Ansicht von ADAM und PÖCKELS, die der Gruppe IV der Pneumokokken eine besonders große Bedeutung für die kindlichen Pneumonien auf Grund eines allerdings kleinen Empyemmaterials zusprechen wollen. Die meines Erachtens hingegen relativ untergeordnete pathogene Bedeutung der Gruppe IV wird noch durch die Tatsache besonders unterstrichen, daß von den in der Tabelle 21 aufgeführten 6 IV-Infektionen 3 Mischinfektionen mit Influenzabacillen waren. So müssen wir auch die Arbeit von WESTLUND ablehnen, die vorherrschend bei Kindern gleichfalls die Gruppe IV fand, sich aber auch auf Untersuchungen des Nasenrachenraumes bei kindlichen Pneumonien beschränkte. Mit größtem Nachdruck muß ich immer wieder betonen, daß den Keimen, wie sie sich im Nasenrachenraum finden, eine spezifisch ätiologische Rolle für den Krankheitsfall bei Kindern längst nicht immer zukommen! Die von GUNDEL bei Empyemuntersuchungen des Kindesalters gefundene Typenverteilung braucht jedoch nur dafür zu sprechen, daß bei gleich häufigem Vorkommen der IV-Pneumokokkentypen im Kindesalter bei Pneumonie gerade nur die I-, weniger schon die II- und III-Infektionen zu den gefürchteten Komplikationen eines Empyems führen, daß also die IV-Erkrankungen im allgemeinen eine bessere Prognose haben. Ein derartiger Einwand hat einiges für sich. Ich weise darauf hin, wenn ich ihn auch selbst vorläufig nicht anerkenne. Erst ein größeres Material wird Klarheit schaffen können. Was alle weiteren Einzelheiten über unsere Pneumoniestudien im Kindesalter anbetrifft, muß auf die besondere, demnächst erscheinende umfangreiche Arbeit von GUNDEL und SCHÄFER hingewiesen werden.

In diesem Zusammenhang sei auf das von GUNDEL und LINDEN untersuchte Leichenmaterial von Pneumonien des Kindesalters hingewiesen. In der Tabelle 22 ist das von ihnen gesammelte allerdings noch kleine Material von 16 Leichenlungen zusammengestellt.

Abgesehen von den vielen sehr frühen Pneumokokkeninfektionen, mit denen man sich mit der heute gebräuchlichen verfeinerten diagnostischen Technik intensiver beschäftigen sollte, sieht man allerdings bei diesem kleinen Leichenmaterial verhältnismäßig viele IV-Erkrankungen (8 von 16). Die Erklärung hierfür findet sich wahrscheinlich in dem Umstand, daß die überwiegende Zahl der IV-Erkrankungen (5 von 8) sich im frühesten Kindesalter fand. Hierdurch wird auch die relativ hohe Letalität an Pneumococcus Typ IV in dieser Altersklasse

Tabelle 22¹. Typenverteilung der Pneumokokken aus bronchopneumonischen Prozessen von Lungen kindlicher Leichen.

Pn.-Typus	Insgesamt	1. Jahr	2.—5. Jahr	6.—10. Jahr
I	2	1 (4 Tage alt)	1	
II	4	2	2	
III	2	1 ²	1 ³	
IV	8	5 ⁴ 5	1	2 ⁶

verständlich: geringe Widerstandskraft gegen die Invasion von Pneumokokken überhaupt bei leichterer Aufnahme des Typs IV der Pneumokokken wegen ihrer weiteren Verbreitung (vgl. die demnächst veröffentlichten Studien von GUNDEL und SCHWARZ über die Bakterienflora der Mundhöhle Neugeborener und über vergleichende Untersuchungen der Pneumokokken bei Mutter und Kind). Aus diesem Grunde ist auch kein Widerspruch zwischen den Befunden der Tabellen 21 und 22 zu erblicken, vielmehr ergänzt sich das in diesen beiden Tabellen nur verschieden zusammengesetzte Material aufs beste. Bei der großen Bedeutung der Pneumonien für das Kindesalter erscheint auch an dieser Stelle die Forderung berechtigt, durch Zusammenarbeit von Bakteriologen und Klinikern diese Frage weiter zu fördern.

Bei der an sich offenbar geringen Empfänglichkeit des gesunden erwachsenen Menschen gegenüber Pneumokokken sehen wir die engen Zusammenhänge zwischen der Immunitätslage und der Erkrankung bei der Pneumonie scheinbar so deutlich wie bei keiner anderen Infektionskrankheit. Die „saprophytischen“ Pneumokokken sind offenbar nur dann in der Lage, eine Pneumonie zu erzeugen, wenn stärkere lokale oder allgemeine Schädigungen der Widerstandskraft eingesetzt haben. Dies beweisen die Herdpneumonien bei Kindern, sofern die Widerstandskräfte z. B. durch Masern, Scharlach oder Diphtherie lahmgelegt sind; das beweisen die Herdpneumonien bei älteren Personen, die bettlägerig werden (postoperativ, Herzinsuffizienz usw.) und das beweisen auch die hypostatischen Pneumonien, bei denen wir fast ausschließlich die Gruppe IV, zuweilen sogar nur „Mundstreptokokken“, als einzige „Erreger“ finden. Interessant erscheint noch der Hinweis, daß wir bei schweren Bronchitiden und Grippepneumonien in den Lungen neben Influenzabacillen mit nur einer Ausnahme stets Pneumococcus IV gefunden haben. Bei den Grippepneumonien sieht man also die „saprophytischen“ Formen die maßgebende Rolle spielen und wir müssen uns diesen Befund so erklären, daß die durch das Grippevirus gesetzte Schwächung der Widerstandskräfte erst das Einwandern jener im erkrankten Organismus bereits vorhandenen Pneumokokken ermöglicht. Diese Beobachtungen sprechen

¹ Weitere Fälle haben nicht mehr in der Tabelle 22 aufgenommen werden können (vgl. M. GUNDEL und H. LINDEN, 4).

² 1 Tag alt, fetale Atelektase, Mischinfektion mit Influenzabacillen.

³ Stauungslunge, Bronchitis.

⁴ Hämorrhagische Pneumonie, Bronchitis bei Neugeborenenensepsis, 14 Tage alt.

⁵ Neugeborenenensepsis, Stauungstracheobronchitis, einzelne pneumonische Herde, 3 Wochen alt.

⁶ 8 Jahre alter Knabe, schwere Diphtherie mit bronchopneumonischen Herden, in denen Diphtheriebacillen und Pneumokokken des Typus IV durch Tierversuch nachweisbar waren.

also zweifellos für die Pneumokokkenautoinfektion bei der Influenza. Auch Beobachtungen von BAUER und ST. CLAIR, sowie von GUNDEL und LINDEN gehören hierher, die im Liquor von Meningitiden nach Otitis media Pneumokokken Typ III, bei Meningitiden ohne Otitisanamnese im Anschluß an Schädelverletzung hingegen die Gruppe IV fanden. Auch hier spricht alles für eine Autoinfektion im Sinne der Aufwanderung nach einem locus minoris resistentiae.

Die Bedeutung der Typenforschung für das epidemiologische und pathogenetische Verständnis der menschlichen Pneumokokkeninfektionen dürfte klar aus den vorstehenden Ausführungen ersichtlich sein. Zu dieser Bedeutung der Typendifferenzierung für die Fragen der Pathogenese tritt nach vorwiegend neueren Untersuchungen hinzu — und ergänzt sie in wesentlichen Punkten — die Rolle, die die Unterschiede in der Virulenz der Pneumokokken für das Zustandekommen der Erkrankung spielen (vgl. M. GUNDEL und CH. WASU).

b) Die Bedeutung der Virulenz der Pneumokokken für Epidemiologie und Pathogenese.

Die wiederholten Feststellungen von der überragenden Bedeutung der Typen I und II als Erreger der lobären Pneumonie, des Empyems und der Peritonitis brauchen nun nicht unbedingt dafür zu sprechen, daß die Virulenz dieser Typen stets größer ist als die der Gruppe IV. Nach den Untersuchungen von COLE und seinen Mitarbeitern ist nicht zu bezweifeln, daß auch die Typen I und besonders II ihre Virulenz mehr oder weniger einbüßen können, vor allen Dingen nach längerer Kultur auf oder in künstlichen Nährsubstraten. Andererseits ist es vielen Forschern gelungen, nicht nur die Virulenz der fixen Typen, sondern auch die der Gruppe IV durch Tierpassagen erheblich zu steigern. Jedoch ist nicht zu bezweifeln, daß ganz im allgemeinen die Typen I und II, nach vielen eigenen Untersuchungen auch die des Typus III, ihre pathogenen Eigenschaften außerhalb des Körpers länger behalten als die Gruppe IV. Hierauf führt COLE die hauptsächlichste Beteiligung dieser Typen an den Pneumoniefällen zurück.

Exaktere Untersuchungen über die Virulenz und über die Schwankungen der Virulenz bei den verschiedenen Pneumokokkentypen liegen nach den ersten, nicht systematisch bzw. nicht vollständig durchgeführten Studien von AVERY, CHICKERING, DOCHEZ, MOORE und CHESNEY aus jüngster Zeit von WHITTLE und von GUNDEL und WASU vor, nachdem zuvor ROSENAU, FELTON und ATWATER bereits Virulenzbestimmungen an Pneumokokken von „Keimträgern“ sowie wenigen Pneumoniefällen und Stämmen der Gruppe IV durchgeführt hatten (vgl. GUNDEL und WASU). Während WHITTLE sich auf die ziemlich wahllose Untersuchung von Pneumokokkenstämmen aus Krankheitsprozessen beschränkte, haben wir systematisch weit über 100 Pneumokokken von gesunden Menschen wie auch aus den verschiedensten Krankheitsprozessen und von der verschiedensten Typenzugehörigkeit bei Verwendung nur frisch gezüchteter Stämme und von Erstkulturen auf optimalen Nährböden hinsichtlich ihrer Virulenz geprüft. Nach unseren und WHITTEs Untersuchungen ist nicht zu bezweifeln, daß Pneumokokkenstämmen, die aus lobären Pneumonien und Empyemen gezüchtet wurden, relativ am stärksten virulent sind, während Pneumokokken aus der Mundhöhle gesunder Personen oder aus Sputum von Bronchitiden oder aus dem Konjunktivalabstrich einer Pneumokokkenconjunctivitis eine viel geringere Pathogenität für die weiße Maus besitzen. So konnten

wir von der Conjunctiva oder aus Sputum gelegentlich Pneumokokkenstämme züchten, die auch in den größten Mengen für die weiße Maus avirulent waren, sich aber in den verschiedensten Nährsubstraten, sowie nach der Galle- und Optochinprobe als typische Pneumokokken erwiesen und darum als avirulente Pneumokokken bezeichnet werden müssen. Ferner muß auf den uns gelungenen Nachweis völlig avirulenter „Pneumokokken“ hingewiesen werden, die sich aber nicht nur in ihrer fehlenden Pathogenität, sondern auch in ihren biologischen Eigenschaften von den echten Pneumokokken unterscheiden ließen und die damit — nicht selten sind sie von der Conjunctiva zu züchten! — eine Übergangstellung zu den eigentlichen Mundstreptokokken einzunehmen scheinen. Hierher gehört noch der GUNDEL und LINDEN relativ häufig gelungene Nachweis von Mundstreptokokken in beginnenden Entzündungsprozessen der Lungen, der darum wichtig ist, weil von diesen Stämmen sich über die Hälfte avirulent verhielt (s. auch S. 186).

Ohne daß ich auf nähere Einzelheiten einzugehen vermag, seien von den Untersuchungen von GUNDEL und WASU nur kurz die folgenden Ergebnisse zusammengefaßt. Von besonderer Bedeutung erscheint mir im Hinblick auf frühere Auffassungen über die Pathogenese der Lungenentzündungen, über die Bedeutung der Virulenzsteigerung der Pneumokokken, wie sie auch von A. FRAENKEL und neuerdings von A. LAUCHE wieder betont wird, unser Befund zu sein, daß die Virulenz eines Pneumokokkenstammes in vivo beim gesunden ebenso wie beim kranken Menschen keinen oder doch nur sehr geringen Schwankungen unterworfen ist. *Auf Grund dieser Beobachtungen findet auch die Annahme einer Virulenzsteigerung für das Zustandekommen der Lungenentzündungen nach unserem Material keine experimentell begründete Stütze.*

Das maßgebliche Vorkommen von IV-Pneumokokken und das sehr seltene der fixen Typen in der Mundhöhle Gesunder ist schon auf S. 161 eingehend behandelt worden. Bedeutungsvoll sind die Beobachtungen von GUNDEL und WASU, daß es sich bei den fixen Typen dann aber (bisher) stets um hochvirulente, bei den IV-Pneumokokken mit einer Ausnahme stets um sehr schwach pathogene Keime handelt. Somit zeigen die Virulenzbestimmungen an Pneumokokken, die aus den verschiedensten Krankheitsprozessen gezüchtet wurden, markante Differenzen. Die primären Krankheitsbilder der lobären Pneumonie, der metapneumonischen Empyeme, der Meningitis und Peritonitis, der Otitis media acuta werden ausschließlich durch Stämme höchster Virulenz und fast stets nur durch Stämme fixer Typen hervorgerufen. Demgegenüber finden sich als Erreger sekundärer Herdpneumonien, Bronchitiden, Conjunctitiden in den allermeisten Fällen IV-Pneumokokken von geringer Virulenz, während fixe Typen als Erreger dieser letztgenannten Krankheitsbilder nicht häufiger sind als bei Gesunden. Die fixen Typen stellen danach auch in ihrer Virulenz etwas besonderes dar, das sie wesentlich von der Gruppe IV unterscheidet. Die Pneumokokken dieser Gruppe sind meistens nicht in der Lage, bei vorher gesunden Menschen z. B. das Krankheitsbild einer lobären Pneumonie zu erzeugen. Allgemeine Voraussetzung für ihre pathogene Rolle ist die Herabsetzung der Widerstandskraft des Wirtsorganismus, die es uns auch erklärt, daß wir dann sogar avirulente Pneumokokken, pneumokokkenähnliche Keime und Mundstreptokokken in den Krankheitsprozessen finden. Da Verfasser noch weitere eingehendere Untersuchungen über die Gruppe IV hinsichtlich pathogenetischer

und epidemiologischer Fragestellungen erforderlich erscheinen, sind derartige Versuche unter besonderer Berücksichtigung der Virulenz und weitergehender serologischer Differenzierung dieser Gruppe bereits aufgenommen (vgl. später GUNDEL und SCHWARZ).

Man kann nicht bezweifeln, daß die Virulenz der Pneumokokken eine recht stabile Eigenschaft ist, gelingt es doch erst nach meist ziemlich langer Zeit, die Virulenz von I-, II- oder III-Pneumokokken durch Passage über künstliche Nährböden merkbar abzuschwächen. Leichter gelingt es bei der Gruppe IV. Der umgekehrte Versuch, ursprünglich schwach pathogene Stämme, z. B. der Gruppe IV, in hochvirulente umzuzüchten, gelingt nach WHITTLES Versuchen nicht. Anderen Autoren soll es nach wiederholten Tierpassagen gelegentlich gelungen sein. Die Bedeutung der Virulenz der Pneumokokken für die Pathogenese erhellt eindeutig aus neuesten Versuchen von STILLMAN (9), der mit drei Formen eines II-Stammes — einer avirulenten B-Form, einer mäßig- und einer hochvirulenten Form — ganz verschiedene Ergebnisse in einer großen Zahl von Tierversuchen gewann. Die einem Spray avirulenter Kokken ausgesetzten Kaninchen zeigten niemals eine Septicämie, bei mäßig virulenten Keimen wurde gelegentlich eine in Heilung übergehende, bei hochvirulenten hingegen häufig eine tödliche Septicämie beobachtet! Und diese Resultate wurden durch den fehlenden oder gelungenen Nachweis typenspezifischer Antikörper entsprechend bestätigt.

Die Virulenz der von Gesunden und Kranken gezüchteten Pneumokokken ist bei den verschiedenen Typen prinzipiell gleich. Auch dieser Befund von GUNDEL und WASU spricht gegen die Bedeutung einer Virulenzsteigerung für die Pathogenese dieser Erkrankungen. Bei gesunden Personen ist für das Zustandekommen einer Pneumokokkeninfektion sicherlich eine Mindestvirulenz erforderlich, während bei anderweitig erkrankten oder in ihrer Widerstandskraft sonst geschwächten Personen die Virulenz, gemessen an der Pathogenität für die weiße Maus, gering oder sogar fehlend sein kann. Damit müssen wir auch den Ansichten von A. LAUCHE entgegentreten, der für die meisten Pneumoniefälle eine „Autoinfektion“ annimmt und der für das viel seltenere Vorkommen einer Infektion von außen bei Epidemien oder Endemien besonders virulente Keime verantwortlich macht.

Zusammenfassend kann man auf Grund der Virulenzbestimmungen an Pneumokokken sagen, daß die die lobären Pneumonien verursachenden Pneumokokken Stämme höchster Virulenz sind und daß nur Pneumokokken stärkster Pathogenität für das Zustandekommen primärer Erkrankungen verantwortlich zu machen sind. Für die Verbreitung dieser Krankheiten können nur Keimträger in Frage kommen, die die homologen Typen und in ihrer entsprechenden Virulenz beherbergen (vgl. S. 212). Bei sekundären Erkrankungen hingegen, so bei Herdpneumonien älterer Personen, bei beginnenden Prozessen in Leichenlungen bei Bronchitiden u. a. wurden von GUNDEL und WASU nur schwach virulente und (seltener) völlig avirulente Stämme der Gruppe IV gefunden. Die Virulenzuntersuchungen berechtigen wieder zu dem Schluß, in den fixen Typen I, II und III die virulentesten und die stabilsten Pneumokokkenformen zu sehen. Diese Ansicht darf aber nicht zu der irrigen Schlußfolgerung führen, daß die Gruppe IV als die Gruppe der avirulenten oder saprophytischen Pneumokokken anzusprechen ist. Sicherlich können auch diese Keime hochpathogene Krankheitserreger sein, jedoch

trifft dieses Ereignis im Verhältnis zu ihrer weiteren Verbreitung relativ sehr viel seltener ein, und verlangt Voraussetzungen, die viel häufiger als bei den fixen Typen nicht im Mikroorganismus, sondern im Wirtsorganismus ursächlich bedingt liegen.

Ob den durch GASKELL erhobenen Beobachtungen von jahreszeitlichen Schwankungen in der Virulenz von Pneumokokken eine besondere epidemiologische Bedeutung zukommt, muß vorerst bezweifelt werden. Nachprüfungen an größerem Material dürften sich bei der Bedeutung dieser Frage empfehlen.

Daß nicht nur die Typenzugehörigkeit und die Virulenz für das Zustandekommen einer Pneumokokkeninfektion von Bedeutung ist, sondern auch die *Menge der eindringenden Erreger*, erscheint in Analogie zu anderen Infektionskrankheiten selbstverständlich. Allerdings liegen hierüber nur wenige Erfahrungen beim Menschen vor. Ich verweise auf die Ausführungen von A. GOTTSTEIN (S. 245), der die bekannten Beobachtungen von GORGAS am Panamakanal anführt. Tierexperimentelle Ergebnisse von amerikanischen Autoren haben gezeigt, daß geringe Pneumokokkenmengen schon nach wenigen Stunden vollständig aus den Lungen verschwinden, in denen sie nach den Untersuchungen von STILLMAN zunächst nachweisbar gewesen waren. Die Einführung größerer Mengen bei gleicher Technik durch den Pneumokokkenspray führt nahezu stets zu einer Erkrankung, wenn auch nicht immer zu einer lobären Pneumonie. Es bedarf in dieser Hinsicht allerdings weiterer Untersuchungen, da diese tierexperimentellen Resultate nicht ohne weiteres auf den Menschen zu übertragen sind. An dieser Stelle sahen wir nur unsere Aufgabe, auch kurz auf die Bedeutung der Virusmenge hinzuweisen.

c) Die Bedeutung des Infektionsweges.

Während die neueren Untersuchungen über die Verteilung der Pneumokokkentypen bei den verschiedenen menschlichen Pneumokokkeninfektionen, sowie die Virulenzbestimmungen der aus den verschiedensten Krankheitsprozessen gezüchteten Pneumokokken, wie die beiden vorherigen Abschnitte a und b gezeigt haben dürften, wichtige Aufschlüsse in pathogenetischer und epidemiologischer Hinsicht liefern konnten, ist eine weitere wichtige Frage, nämlich die nach den Infektionswegen, noch ziemlich ungeklärt.

Drei Eintrittswege in die Lungen sind möglich: der Luft- (Bronchial-)Weg, der Blutweg und der Lymphweg. TENDELOO unterscheidet eine aëroge Infektion durch direktes Eindringen der Erreger auf dem Luftwege bis in die Bronchiolen und Alveolen von einer bronchogenen Infektion durch Fortschreiten einer primären Bronchitis den Bronchialverzweigungen entlang bis in die Bronchiolen und Alveolen hinein. Auch bei dem Lymphweg als Eintrittsweg in die Lunge können zwei Formen unterschieden werden, und zwar eine lymphogene Ausbreitung vom Lungenhilus aus und eine von der Pleura in die Lunge eindringende Ausbreitung, die als lymphogene bzw. als pleurogene Infektionen nach LAUCHE bezeichnet werden können und der die fünf folgenden Möglichkeiten des Infektionsweges unterscheidet:

1. die aëroge Infektion,
2. die bronchogene Infektion,
3. die hämatogene Infektion,
4. die lymphogene Infektion,
5. die pleurogene Infektion.

Aus den grundlegenden Ausführungen LAUCHEs geht hervor, daß man, abgesehen von der aërogenen Infektion, pathologisch-anatomisch für die verschiedenen Infektionswege charakteristische Entzündungsformen aufzeigen und gut von den anderen Formen unterscheiden kann. Nur für die aërogene Infektion ist eine zugehörige Entzündungsform nicht mit Sicherheit aufzustellen. Es fragt sich, ob man aus diesen Befunden schließen kann, daß entweder die lobäre Pneumonie auf dem Luftwege entsteht, oder daß die aërogene Infektion im Sinne einer primären Entzündung der Alveolen auf dem Luftwege überhaupt nicht vorkommt? Eine sichere Entscheidung ist bisher offenbar noch nicht möglich, obwohl die meisten Forscher die aërogene Infektionsweise als die am besten gestützte ansehen. Von der Mehrzahl der Autoren, so von KOLLE und HETSCH, RIBBERT, BEITZKE, besonders auch von NEUFELD und SCHNITZER werden als Beweise die tierexperimentellen Forschungen der letzten Jahre über die experimentelle Pneumonie angeführt. Es gelang bekanntlich BLAKE und CECIL an Affen, WADSWORTH an partiell immunisierten Kaninchen, durch intratracheale Infektion mit Pneumokokken typische lobäre Pneumonien zu erzeugen. Ferner gelang es STILLMAN, durch den Pneumokokkenspray gelegentlich Pneumonien zu erzeugen, die denen des Menschen analog waren und die auch je nach der Auswahl der Erreger (Pneumokokken, Streptokokken oder FRIEDLAENDER-Bacillen) gewisse charakteristische Eigentümlichkeiten zeigten. Eben durch diese Versuche soll die Frage geklärt sein, daß die Pneumokokken von den oberen Luftwegen in die Lunge eindringen. Hierfür scheint noch speziell zu sprechen, daß BLAKE und CECIL, sowie CECIL und STEFFEN bei Affen mit großer Sicherheit bei intratrachealer Injektion kleinster Mengen von Pneumokokken lobäre Pneumonien erzielen konnten, nicht dagegen nach intravenöser Injektion, selbst nicht bei gleichzeitiger lokaler Schädigung der Lungen (SCHOEBL und SELLARDS). Hieraus ist zu schließen, daß Menschen und Affen durch den Besitz sehr erheblicher allgemeiner Abwehrkräfte ausgezeichnet sind, die einer Allgemeininfektion durch Pneumokokken starken Widerstand entgegensetzen, während die Lungen verhältnismäßig empfindlich sind. Das Zustandekommen lobärer Pneumonien, die klinisch und pathologisch-anatomisch völlig denen beim Menschen gleichen, konnten TERREL und ROBERTSON bei Hunden beobachten, wenn sie 0,05—0,5 ccm einer in einer viskösen Stärkebouillon suspendierten 18stündigen Pneumokokkenkultur der Typen I oder II in einen kleinen Bronchus, möglichst nahe der Peripherie der Lunge, spritzten!

Man glaubt allgemein, daß die auf der Mund- und Nasenschleimhaut vorhandenen und hier wuchernden Bakterien durch den Inspirationsstrom in feinsten Tröpfchen in die feineren Bronchien und in die Alveolen verschleppt werden können. Vor kurzem hat noch A. LAUCHE diese Autoinfektion (durch die dauernd in der Mundhöhle oder in den oberen Luftwegen vorhandenen Pneumokokken, wenn der Körper durch ein Trauma oder dgl. geschädigt ist) für das Zustandekommen der meisten Pneumoniefälle verantwortlich gemacht. „Es kann aber auch eine Infektion von außen mit besonders giftigen Keimen stattfinden, ohne daß die Widerstandsfähigkeit des Körpers merklich herabgesetzt ist.“ Dieser zweite Fall nach A. LAUCHE „trifft wohl für die sog. epi- oder endemischen Pneumonien zu, die damit auf eine Infektion von außen mit besonders virulenten Keimen zu beziehen sind“. Nach LAUCHE werden die Pneumokokken dann auf dem Luftwege in die Bifurkationsgegend kommen und sich hier zunächst ansiedeln.

Sie dringen dann durch die Bronchialschleimhaut, um nun entweder das Lungengewebe in der Hilusgegend selbst oder aber auch zunächst die zugehörigen Hiluslymphknoten zu befallen. Vom Hilus aus geht dann die Ausbreitung der Infektion über den ganzen zugehörigen Lappen, wenn die Antigenkonzentration einen gewissen Schwellenwert erreicht hat, der genügt, um die hyperergische Reaktion auszulösen. Nach Erreichen des Schwellenwertes kommt es „zu der „schlagartigen“ Ausbreitung über den ganzen zugehörigen Lappen, bei welcher der Lymphweg die Ausbreitungsbahn zu sein scheint“. Für diese Ausbreitung über den Lappen auf dem Wege der Lymphbahnen spricht nach LAUCHE, daß die Pneumokokken in den Lymphbahnen gefunden werden, ehe sie in den Alveolen nachweisbar sind und daß auf keinem anderen Wege „eine solche schlagartige und gleichmäßige Ausbreitung, die nur auf den Bereich eines Lappens beschränkt ist, vorstellbar“ wird.

Neben der Möglichkeit, daß die auf der Schleimhaut vorhandenen Pneumokokken durch den Inspirationsstrom in feinsten Tröpfchen in die feineren Bronchien und Alveolen verschleppt werden, kann zweitens angenommen werden, daß — nach NEUFELD und SCHNITZER — die Pneumokokken einfach auf der Schleimhaut von dem Rachen aus bis in die Lungen hinabtransportiert werden können, vorausgesetzt, daß die normalen Widerstandskräfte der Schleimhaut genügend herabgesetzt sind (also wohl bei auf die Bronchien übergreifenden Tracheitiden). Und schließlich sei gerade bei der lobären Pneumonie noch an die dritte Möglichkeit gedacht, die schon von FRAENKEL und neuerdings von LAUCHE für einzelne Fälle, von mir in Übereinstimmung mit NEUFELD und SCHNITZER sowie mehreren amerikanischen Autoren für die meisten lobären Pneumonien in Anspruch genommen wird, nämlich an die Möglichkeit einer direkten Tröpfcheninfektion von außen mit der hierauf folgenden Erkrankung bei ungünstiger Immunitätslage. Nach meinem Dafürhalten kommen alle diese 3 Wege bei den verschiedenen Lungenentzündungen in Betracht, die ersten beiden speziell für die Bronchopneumonien, der letzte Weg für die lobären Pneumonien. Wir glauben also, daß sowohl bei der Autoinfektion (s. Herdpneumonien) als auch bei der Infektion von außen (s. croupöse Pneumonien) die Infektion der Lungen in den allermeisten Fällen durch Aspiration — auf dem Luftwege — erfolgt. Für die Richtigkeit dieser Ansicht sprechen ja auch alle bisherigen experimentellen Untersuchungen, vor allem von amerikanischer Seite. LAUCHE kommt hingegen allerdings zu dem Schluß, daß der Infektionsweg gar nicht *die* wichtige und bestimmende Rolle spielt, daß vielmehr lobäre Pneumonien genau wie die Herdpneumonien auf allen Wegen zustande kommen können. „Das Wesentliche muß der Zustand des befallenen Körpers und der infizierenden Erreger sein. Gleichviel, ob die Pneumokokken auf dem Luftwege oder mit dem Blut oder schließlich mit der Lymphe in die Lungen eindringen, sie können in jedem Falle eine lobäre Pneumonie hervorrufen, falls sie in genügender Zahl und in genügend virulentem Zustand sind und der Körper sich in einem geeigneten Reaktionszustand befindet und wenn schließlich in einem oder mehreren Lungenlappen außerdem gewisse örtliche Vorbedingungen erfüllt sind“ (LAUCHE).

Jedoch glaube ich, daß man auf Grund der eingehenden pathologisch-anatomischen Untersuchungen von LOESCHCKE und auf Grund unserer und anderer umfangreicher bakteriologischer Pneumokokkenuntersuchungen unter

Berücksichtigung der Typendifferenzierung zu der Auffassung gelangen muß, daß die Infektion der Lungen in den allermeisten Fällen bei Herd- wie Lobärpneumonien auf dem Luftwege vor sich geht. Auch ich glaube, „daß die Pneumokokken genau wie bei der Bronchopneumonie primär durch Aspiration in einen Lungenacinus gelangen ...“ (LOESCHCKE), daß also die Infektion der Alveolen nicht auf dem Blut- oder Lymphwege, sondern auf dem Luftwege durch Pneumokokkenaspiration erfolgt.

Wir haben damit im wesentlichen die Rolle jener Faktoren behandelt, welche den Erreger, die Pneumokokken, betreffen und wir wenden uns jetzt jenen Faktoren für das Zustandekommen menschlicher Pneumokokkenerkrankungen zu, die den befallenen Körper behandeln. Man wird sich hier kurz mit der Bedeutung der natürlichen und erworbenen Immunität zu beschäftigen haben, sowie mit den Veränderungen der allgemeinen und lokalen Widerstandskräfte des Makroorganismus, wie sie durch das Alter, durch andere Erkrankungen, durch Erkältungen oder Verletzungen bedingt werden können.

d) Die natürliche und erworbene Immunität in ihren Beziehungen für das Zustandekommen der Erkrankung.

Beobachtungen über das Vorliegen einer natürlichen Immunität sammeln wir bei den Pneumokokken unter natürlichen Bedingungen wie auch im Experiment häufig. Beim Menschen finden wir die Pneumokokken sowohl als Erreger schwerster wie leichter Krankheitsbilder; am zahlreichsten (im Durchschnitt in etwa 50% bei gesunden Menschen) finden wir sie als häufige Bewohner der Mundhöhle und der Rachenschleimhaut. Ob es beim Menschen überhaupt eine natürliche Immunität gegen Pneumokokken gibt, erscheint aber deswegen immer noch fraglich (entgegen vielen Angaben in bakteriologischen Lehr- und Handbüchern), weil die außerordentlich weite Verbreitung dieser Keime jeden Menschen vielfach mit ihnen in Berührung bringt, wodurch naturgemäß die Möglichkeit gegeben ist, eine Immunität zu erwerben. COLE nimmt neuerdings an, daß die meisten Menschen gegen die in ihrer Umgebung befindlichen Pneumokokkentypen immun sind, während sie leicht erkranken, wenn sie bei Übergang in eine andere Umgebung anderen Pneumokokkentypen ausgesetzt sind. Hierfür sprechen LISTERS Erfahrungen in den Minenbezirken Südafrikas, die Feststellungen von COLE und McCALLUM in amerikanischen Truppenlagern und die Beobachtungen von GORGAS vom Panamakanal. An diesen Orten wurde gehäuftes Auftreten lobärer Pneumonien unter neu hinzukommenden Soldaten oder Arbeitern beobachtet, sofern diese aus gering bevölkerten Gegenden, nicht aus größeren Städten, kamen. Ähnliche Verhältnisse mögen eine Erklärung geben für das gelegentliche Auftreten kleinerer Epidemien von Pneumonien in Kasernen, Pensionaten, Gefängnissen, wobei zu den Immunitätsverhältnissen selbstverständlich noch andere das Zustandekommen der Erkrankung begünstigende Faktoren hinzukommen müssen, die in schlechten Wohnungsverhältnissen, ungünstiger Ernährung u. a. ihre Ursache finden mögen. Auch die relative Seltenheit der lobären Pneumonie und die Häufigkeit der Bronchopneumonien können durchaus in diesem Sinne sprechen!

Die Abwehrkräfte, die der Körper gegen das Eindringen der Erreger von den natürlichen Eintrittspforten aus besitzt, müssen, wie sehr richtig von NEUFELD und SCHNITZER hervorgehoben wird, von jenen Abwehrkräften getrennt

werden, die die in die Gewebe und das Blut eingedrungenen Keime unschädlich machen können. Hier sehen wir bei den Pneumokokken sehr interessante Gegensätze. Obwohl die Pneumokokken des Typus III bei gesunden Menschen sich weit häufiger finden als die der Typen I und II, führen sie doch viel seltener zu einer Pneumonie, die, wenn sie aber zustande kommt (meist im vorgeschrittenen Alter), eine viel ernstere Prognose hat. Es ist hier nicht der Ort, im einzelnen auf Ursache und Wirkung der natürlichen Immunität einzugehen. In vielen Fällen ist zweifellos die Phagocytose als die Hauptursache der natürlichen Widerstandsfähigkeit anzusehen. So besitzen nach ROBERTSON und SIA alle von Natur aus gegen Pneumokokken resistenten Tierarten, wie Katzen, Schafe, Schweine, Hunde, Pferde, in ihrem Serum Oponine für virulente Pneumokokken, deren Wirkung sowohl durch Beobachtung der Phagocytose als auch durch Bactericidie nachweisbar ist. Sera von Kaninchen, Meerschweinchen und Menschen zeigen diese Eigenschaften nicht. Auch im Tierversuch besitzen normale Menschensera nach NEUFELD bisweilen eine nicht unbeträchtliche Schutzwirkung. Diese Schutzwirkung konnte von GUNDEL und SCHÄFER bei Kindern der verschiedenen Altersklassen bisher nicht beobachtet werden. Auch BURHANS und GERSTENBERGER fanden wie CLOUGH im Mäuseversuch nicht sehr selten Schutzwirkung durch normales Menschenserum. Nähere Untersuchungen über die Typenspezifität dieser Schutzstoffe müssen jedoch noch durchgeführt werden, um einen genaueren Einblick in diese sehr interessanten Verhältnisse zu gewinnen. Bereits NEUFELD und SCHNITZER sprechen die Vermutung aus, daß es sich hier nicht ausschließlich um natürliche Schutzstoffe, sondern möglicherweise um solche handeln könne, die durch leichte oder latente Infektionen erworben wurden. Hierüber sind seit längerer Zeit genauere Untersuchungen von GUNDEL und SCHÄFER im Gange, worüber demnächst an anderer Stelle berichtet wird. Zusammen mit den Ergebnissen der bisher durchgeführten Tierversuche kann man sagen, daß der Mensch im allgemeinen eine beträchtliche natürliche Immunität gegen alle Pneumokokkentypen besitzt, daß aber das einzelne Individuum für einen oder mehrere Pneumokokkentypen relativ empfänglich sein kann, während es gleichzeitig gegen andere widerstandsfähig ist (siehe auch O. H. ROBERTSON und M. A. CORNWELL). In weiteren Untersuchungen konnten ROBERTSON, TERREL, GRAESER und CORNWELL zeigen, daß sich trotz des Vorhandenseins normaler Abwehrkräfte im Blute beim Menschen eine Pneumonie entwickeln kann. Offenbar sind hierfür lokale Veränderungen in den Lungen Vorbedingung, die die Pneumokokken gegen die bactericiden Kräfte des Blutes schützen!

Aus der Tatsache, daß viele Menschen mehrmals, manche sogar recht häufig (6—9mal) nach A. FRÄNKEL, AUFRECHT u. a. an einer lobären Pneumonie erkrankten, dürfte zu schließen sein, daß die Immunität nicht lange anhält. CECIL nimmt an, daß das Überstehen einer Pneumonie für $\frac{1}{2}$ —1 Jahr eine starke Immunität gegen den homologen Pneumokokkentypus und eine schwächere Immunität gegen die heterologen Typen hinterläßt. Nach A. FRÄNKEL wurden in 19,06%, nach MORHARDT in 41,3%, nach GRISOLLT in 30,9%, nach SCHAPIRA in 31,3%, nach MÖLLMANN nur in 10% der Pneumoniefälle mehrfache Lungenentzündungen bei einem Menschen festgestellt. Selbst unter 250 Pneumonien bei Kindern bis zu 15 Jahren wurden von OTTEN 25mal = 10% mehrfache Erkrankungen beobachtet. Entgegen der Ansicht dieser Forscher

stehen andere nach LAUCHE auf dem Standpunkt, daß jede Wiedererkrankung bei der Pneumonie ein Rezidiv sei, da die Pneumonie eine Autoinfektion wäre, die also nicht durch eine Neuinfektion von außen bedingt wird. Hierüber fehlen jedoch exakte Untersuchungen; interessantes Material dürfte unter Berücksichtigung der Typendifferenzierung bei derartigen Fällen gesammelt werden können. Ich glaube diesem Standpunkt nicht beitreten zu können (siehe S. 209—213).

e) Die Bedeutung des Alters, anderer Erkrankungen, Verletzungen u. a. für das Zustandekommen der verschiedenen menschlichen Pneumokokken-erkrankungen.

Der vorliegende Abschnitt kann deswegen relativ kurz gefaßt werden, weil wir bereits an den verschiedensten Stellen auf diese Beziehungen hingewiesen haben. Bis heute ist mit Sicherheit die Frage noch nicht entschieden, ob regelmäßig Unterschiede bezüglich der Empfänglichkeit für die verschiedenen Typen bei Erwachsenen und Kindern bestehen. Nach LYON und WOLLSTEIN wurde bei Kinderpneumonien viel häufiger als bei Erwachsenen die Gruppe IV der Pneumokokken festgestellt und auch ADAM und PÖCKELS vertreten die Ansicht, daß die Gruppe IV die maßgebende Rolle als Erreger kindlicher Pneumokokkeninfektionen spielen soll. Auf Grund meines Materials habe ich entschieden gegen diese Ansichten Stellung genommen. Weiteres Material wird hier vor endgültiger Beantwortung dieser wichtigen Fragen gesammelt werden müssen. Meines Erachtens wird man hier scharf trennen müssen zwischen den Pneumonien des Neugeborenen, des Säuglings und des Kleinkindes. Im Säuglings- und Kleinkindesalter treten die lobären Pneumonien gegenüber den viel häufigeren Herdpneumonien stark zurück. Bei den lobären Pneumonien des Kindes, vor allem des Schulkindes, stehen wie bei den Erwachsenen die fixen Typen im Vordergrund. Die von mir wiederholt gemachte Feststellung des häufigeren Vorkommens der Gruppe IV bei Pneumonien des frühesten Kindesalters (und zwar bei Herdpneumonien!) findet jedoch ihre Erklärung ganz einfach in derselben Tatsache, die wir auch für die Herdpneumonien der höheren Lebensalter als richtig gefunden haben, daß die Gruppe IV als weitest verbreitete Pneumokokkengruppe bei ihrem Eindringen und günstiger Immunitätslage als fast einzige Krankheitserreger in Frage kommen können. Nach dem 15. bis etwa zum 60. Lebensjahre tritt die lobäre Pneumonie bei Erwachsenen dann ziemlich gleichmäßig häufig in den einzelnen Lebensjahren auf. Die Typendifferenzierung der Erreger zeigt das Überwiegen der Typen I und II. Mit zunehmendem Alter nehmen darauf wieder die Herdpneumonien zu, das Bild der Typenverteilung wechselt, der Typus III und besonders die Gruppe IV treten in den Vordergrund, die Letalität an den III-Infektionen weist höchste Werte auf. Zeigt derart die lobäre Pneumonie wichtige Beziehungen in ihrem Auftreten zu dem Lebensalter (Fehlen in den ersten 5 Lebensmonaten, gleichbleibende Erkrankungsziffer in den mittleren Lebensjahren, Zunahme der atypischen Formen in den höheren), so lassen sich auch enge Beziehungen zwischen Krankheitsbild, Alter der Erkrankten und Typenverteilung aufdecken.

Am deutlichsten sind die Beziehungen, die zwischen der Typenverteilung und den Pneumonieformen bei Vorliegen anderer Erkrankungen festzustellen sind. Ich verweise auf meine eingehenden Ausführungen zu dieser Frage in

den Abschnitten III, 5 und III, 6 (S. 171, 172). Wohl bei keiner anderen Infektionskrankheit sind die engen Zusammenhänge zwischen Immunitätslage und Erkrankung so deutlich wie bei der Pneumonie. Die Typen III und IV der Pneumokokken sind offenbar im allgemeinen nur dann in der Lage, eine Pneumonie zu erzeugen, wenn stärkere lokale oder allgemeine Schädigungen der Widerstandskraft eingesetzt haben. Es sei besonders an die Befunde von СЕСІІ und seinen Mitarbeitern erinnert, die den Typus III besonders bei Alkoholikern als häufige Krankheitserreger nachweisen konnten. Auch die Herdpneumonien der Kinder bei Scharlach, Keuchhusten und Masern, die postoperativen Pneumonien, die hypostatischen Pneumonien älterer Personen zeigen den Einfluß bestehender oder vorausgegangener Erkrankungen auf die Entstehung und den Verlauf der Pneumonie. Das gleiche gilt für die Grippepneumonien, für die Zunahme der Pneumonien in Grippezeiten, die nichts anderes besagt als allgemeine Schädigungen der Widerstandskräfte durch das Grippevirus und hierdurch bedingte Begünstigung einer Autoinfektion. In gleicher Richtung werden auch die Bedeutung von Verletzungen, Narkosen, Vergiftungen, Erschöpfungszuständen, Operationen (vgl. S. 185) und die Bedeutung der Erkältung für die Entstehung und für den Verlauf der Pneumonien verständlich.

f) Das Zustandekommen der Erkrankung.

Eine abschließende Darstellung über das Zustandekommen der verschiedenen Formen der Lungenentzündungen und anderer menschlicher Pneumokokkenerkrankungen kann noch nicht gegeben werden, vor allem deswegen nicht, weil die Frage, warum der Pneumococcus in dem einen Falle eine Lappenneumonie, in dem anderen Falle eine herdförmige Lungenentzündung verursacht, weiterhin eine der umstrittensten Fragen auf pathologisch-anatomischem (ASCHOFF) und klinischem Gebiet geblieben ist.

Jedoch haben die neueren Untersuchungen ergeben, daß die endogene Infektion bei den fixen Typen zurücktritt und daß die fixen Typen von außen aufgenommen werden. In diesem Zusammenhang sei besonders auf die Untersuchungen von KRUSE aus dem Jahre 1913 hingewiesen, wonach nach epidemiologischen Untersuchungen die Infektion von außen bei der Pathogenese der Lungenentzündungen eine Rolle spielen muß. So zeigt KRUSE, daß einerseits endemische Herde von Pneumonie vorhanden sind und daß zweitens ein Parallelismus zwischen akuten infektiösen Erkrankungen des Kindesalters und den akuten Lungenentzündungen der Erwachsenen besteht. Wenn auch in dem Material von KRUSE lobäre und Herdpneumonien nicht geschieden sind, so wird damit doch keineswegs die grundsätzliche Bedeutung der KRUSEschen Feststellungen aufgehoben; es besteht keinerlei Widerspruch zwischen seinen und unseren Untersuchungen, zwischen KRUSES Schlußfolgerungen und unseren Darlegungen über die Epidemiologie und Pathogenese der Lungenentzündungen. Was erstens die lobäre Pneumonie anbetrifft, so haben auch wir bei der Untersuchung gesunder Erwachsener und Kinder finden können, daß die Kinder eine etwa zwanzigfach höhere Infektionschance darstellen als die Erwachsenen. Was zweitens die Herdpneumonien angeht, so ist zwar noch nicht bewiesen, daß bei den von KRUSE angezogenen akuten infektiösen Erkrankungen des Kindesalters, wie Masern, Scharlach, Keuchhusten u. a. die IV-Pneumokokken entweder in größerer Zahl oder in höherer Virulenz vorhanden

sind als bei gesunden Individuen. Jedoch spricht hierfür bereits die ebenso interessante wie praktisch wichtige Feststellung von NEUFELD über die Gefährdung masernkranker Kinder speziell bei dichter Belegung. Einschlägige Untersuchungen zur Klärung dieser wichtigen Fragen sind von mir bereits in Angriff genommen worden.

„Der Pneumococcus ist zwar die eigentliche Ursache der genuinen fibrinösen Pneumonie, aber er vermag sie nur zu erregen, wenn entweder seine Virulenz so groß ist, daß er bei Hineingelangen in die Luftwege ohne weiteres die natürlichen Schutzvorrichtungen durchbricht, oder wenn ihm durch Schwächung der letzteren der Boden für seine Entwicklung in der Lunge in besonderer Weise vorbereitet wird.“

Dieses, die Ansicht von A. FRAENKEL aus dem Jahre 1904, ist auch heute noch der Standpunkt der meisten Kliniker, Pathologen und Hygieniker, die sich über diese Frage geäußert haben; die Virulenz des Erregers auf der einen, die Widerstandskraft des Organismus auf der anderen, sind die die Pathogenese der lobären Pneumonie bestimmenden Faktoren. Folgen wir bei der Deutung der Ätiologie und Pathogenese der *herdförmigen* Lungenentzündungen gleichfalls A. FRAENKEL, dann könnte man hauptsächlich die folgenden drei Entstehungsweisen annehmen: „Erstens Katarrh der feineren Luftröhrenäste, welche entweder die Aspiration entzündungserregender Substanzen in die Alveolen zur Folge hat, oder durch kontinuierliche Fortpflanzung der Entzündung längs der Wand der Bronchiolen das Lungenparenchym in Mitleidenschaft zieht. In diesen Fällen stellt also die Bronchopneumonie einen sekundären Vorgang dar. Ihnen stehen zweitens solche gegenüber, bei denen die Luftröhrenäste und das eigentliche Parenchym *gleichzeitig* befallen werden, indem die ursächliche Schädlichkeit sofort mit dem Luftstrom bis in die Lungenalveolen hineingetragen wird. In einer dritten Reihe endlich gelangen die Entzündungserreger, speziell die Bakterien, überhaupt nicht von den Bronchien aus, sondern mit Umgehung dieser auf dem Wege der Blut- oder Lymphbahnen in das Lungenparenchym.“

Vergleicht man diese beiden Beschreibungen über das Zustandekommen der zwei wichtigsten Formen von Lungenentzündungen, dann kann nicht bestritten werden, daß sich die Bilder vielfach überschneiden, daß vielfach das pathogenetische Bild identisch ist und daß eine befriedigende Erklärung für die hier zweifellos vorliegenden Unterschiede noch nicht gegeben wird. Dies muß ausdrücklich betont werden, weil sich auch heute noch die meisten Autoren der FRAENKELschen Einteilung und Formulierung bedienen. Trotzdem wird von uns weder das umwälzende der FRAENKELschen Ideen für seine Zeit noch die Wichtigkeit vieler seiner Beobachtungen und Versuche für unsere heutigen Experimente verkannt. Das gleiche gilt hinsichtlich der Schlüsse, die A. HIRSCH im Jahre 1886 formulierte, die meines Erachtens aber gerade für die heutige Auffassung der Pathogenese der Lungenentzündungen von ganz besonderem Interesse sind. Ich verweise speziell auf seine Ausführungen über das Vorkommen „infektiöser Formen“, an denen er mit Nachdruck festhält.

Die auffallendste Besonderheit bei allen Pneumokokkeninfektionen ist zweifellos die lobäre Ausbreitung der croupösen Pneumonie. Das Zustandekommen der lobären Pneumonie ist sicherlich der Ausdruck einer ganz bestimmten Reaktionslage des Organismus¹. Die Beschränkung der meisten

¹ Was alle Einzelheiten anbelangt, sei auf die ausgezeichnete und sehr eingehende monographische Darstellung dieser Fragen durch A. LAUCHE hingewiesen. Manche seiner

Lappenpneumonien auf einen oder auf wenige Lappen und die Bevorzugung der Unterlappen soll nach LAUCHE verständlich werden durch die Annahme, daß die Infektion meist auf dem Luftwege, die erste Ansiedlung der Keime in der Wand der großen Bronchien und die Ausbreitung der Infektion von dem zunächst befallenen Lungengewebe oder dem benachbarten Lymphknoten am Lungenhilus auf die zugehörigen Lungenlappen stattfindet. Die Frage ist nur immer wieder die, weshalb dann nicht jede Pneumokokkeninfektion zu einer lobären Pneumonie führt (ASCHOFF). Nun glaubt LAUCHE, „daß die lobäre Pneumonie sich nur in einem Organismus entwickeln kann, der durch eine oder mehrere vorausgegangene Infektionen mit dem gleichen Erreger sensibilisiert ist“. LAUCHE faßt damit die croupöse Pneumonie als eine allergische Reaktion der Lungen nach vorhergehender Sensibilisierung mit Pneumokokken auf. Diese Sensibilisierung muß, wie auch von LOESCHCKE zugegeben wird, relativ kurz vor der Zweitinfektion erfolgen. Viele weitere Auffassungen von LAUCHE sind jedoch neuerdings besonders von LOESCHCKE bestritten worden, der im besonderen dafür eintritt, daß die Pneumokokken nicht etwa von der Schleimhaut der Bifurkation der Trachea in die Lymphdrüsen eindringen, sich hier anreichern und von hier im retrograden Lymphstrom das Lymphgebiet des zugehörigen Lungenlappens überschwebmen und beim Übertreten in die Alveolen eine hyperergische Entzündung veranlassen, vielmehr macht LOESCHCKE sich die Vorstellung, „daß die Pneumokokken genau wie bei der Bronchopneumonie primär durch Aspiration in einen Lungenacinus gelangen, daß sie aber hier im Sinne der LAUCHEschen Vorstellung im sensibilisierten allergischen Körper eine hyperergische Reaktion auslösen, d. h. primär ein Ödem, in dem sich die Pneumokokken anreichern; dieses flüssige Medium ist dann geeignet, sich in dem betreffenden Lungenlappen schnell auszubreiten“. Da durch jeden Atemzug eine Saugwirkung auf das erkrankte Gebiet ausgeübt wird, wird hierdurch das flüssige Pneumokokkenödem in die Nachbaralveolen eingesogen. Auf diese Weise kann naturgemäß ohne große Schwierigkeiten innerhalb weniger Stunden ein ursprünglich kleiner pneumonischer Herd sich über ein großes Lungengebiet ausdehnen. „Voraussetzung ist nur die hyperergische Reaktion, die Beantwortung des Eindringens der Pneumokokken mit Bildung eines dünnflüssigen Exsudates . . .“ (LOESCHCKE).

Vielleicht eröffnen wirklich die Untersuchungen über die Entzündung im allergischen Organismus die Aussicht nach einer befriedigenderen Darstellung der Pathogenese der Pneumonien. Schon FRIEDBERGER hat früher auf die Ähnlichkeit anaphylaktischer Reaktionen in den Lungen mit der lobären Pneumonie und vor allem auf die Ähnlichkeit des Fieberablaufes bei beiden Vorgängen hingewiesen. Der Ansicht von LAUCHE, daß sich auch alle Besonderheiten der Lappenpneumonie durch die Annahme einer allergischen Entzündung in einem durch vorausgegangene Infektionen sensibilisierten Organismus erklären lassen, wird aber noch vielfach (nach persönlichen Mitteilungen) von führenden Pathologen entgegengetreten. Ob sich wirklich mit der Annahme von LAUCHE und LOESCHCKE auch alle wesentlichen Besonderheiten der lobären Pneumonie, wie die merkwürdige Altersverteilung, die Beschränkung auf einzelne Lappen,

Gedankengänge dürften wir uns unter ganz besonderer Berücksichtigung allerdings der neueren LOESCHCKESchen Untersuchungen zu eigen machen, um sie vor allem als Arbeitshypothese für weitere intensivere immunbiologische Studien zu verwerten.

die lobäre Ausbreitung, die verschiedene Typenverteilung und Virulenz u. a. erklären lassen, müssen weitere sorgfältige Untersuchungen erst erweisen; LAUCHE selbst betont ja ausdrücklich, daß viele Punkte seiner Auffassung noch experimenteller Prüfungen bedürfen. Zweifellos dürften die Gedankengänge LAUCHES und LOESCHCKES auf die weitere experimentelle Forschung befruchtend wirken.

Es ist zweifellos notwendig, das Studium der Immunitätsverhältnisse bei den Pneumokokkeninfektionen mehr als bisher in den Vordergrund zu stellen. Beispielsweise konnte bereits in neuen experimentellen Untersuchungen von SHARP und BLAKE gezeigt werden, daß bei Meerschweinchen eine Parallele zwischen cutaner und Lungenüberempfindlichkeit gegen Pneumokokkenautolysate besteht. Die hierbei durch den Kontakt mit dem Autolysat entstehende Entzündungsreaktion der Lunge hängt sicherlich eher ab vom allergischen Zustand des Tieres als von den schädlichen Substanzen im Autolysat. Diese Beobachtungen stimmen an sich gut überein mit der Theorie, die auch von amerikanischer Seite aufgenommen worden ist, daß die Allergie bei der Pathogenese der Pneumokokkenpneumonie eine maßgebende Rolle spielen kann.

Es würde leider viel zu weit führen, den einzelnen Unstimmigkeiten nachzugehen, die der LAUCHESchen Theorie noch anhaften. Die weitere Behandlung dieser Frage würde eine Sonderarbeit bedeuten, die über den Rahmen dieses Abschnitts beträchtlich hinausgeht. Soviel sei nur erwähnt, daß auch die Einführung des Begriffs einer allergischen Reaktion nicht hindern kann, daß zu ihrer Auslösung nicht die Antigenzufuhr allein genügt, sondern es muß noch eine Herabsetzung der natürlichen Widerstandsfähigkeit des Körpers hinzukommen, damit die Erreger sich im Körper ansiedeln können. Fernerhin berücksichtigt LAUCHE die Frage der Virulenz der Erreger, deren Bedeutung er für die Beurteilung des Infektionsweges für sehr wichtig hält. Neben manchen anderem spricht meines Erachtens besonders die Typendifferenzierung der Pneumokokken noch gegen die Auffassung von LAUCHE. Es liegen hier — das darf nicht übersehen werden — scheinbar unwiderlegbare Widersprüche vor. Vielleicht vermögen immunbiologische Studien hier weitere Klarheit zu schaffen.

Einfacher gezeichnet sehen wir das Zustandekommen einer lobären Pneumonie durch Ansteckung von außen, durch Aspiration hochvirulenter Pneumokokken, die meistens den fixen Typen angehören, so vor uns, daß „die Entstehung einer Pneumonie des Typus I und II sowohl von der Berührung mit einem virulenten Keim, der von einem Kranken oder Keimträger aufgenommen wird, als auch von der Disposition abhängt“ (NEUFELD und SCHNITZER). Das an sich relativ seltene Zustandekommen einer lobären Pneumonie kann dadurch erklärt werden, daß ihr Ausbleiben bedingt wird durch die Seltenheit der I- und II-Träger, sowie durch die bei Zusammentreffen von Träger und Nichtträger bei den letzteren nicht gerade vorhandene Disposition. Nur wenn der Träger gerade auf einen disponierten Menschen trifft, entsteht die Erkrankung. „Die Notwendigkeit eines Zusammenwirkens beider Umstände erklärt es“ auch, „weshalb die Krankheit trotz der relativ weiten Verbreitung der Keime so selten gehäuft auftritt“ (POWELL, ATWATER und FELTON). *Die Gegenwart des Pneumococcus ist nur einer von vielen ätiologischen Faktoren. Neben der Speziesempfindlichkeit und der Infektion mit spezifischen Keimen ist es die individuelle Widerstandskraft, die nicht nur auf einer natürlichen, sondern sehr wohl auch*

auf einer erworbenen Immunität beruhen kann. Gegenüber der relativen Seltenheit der lobären Pneumonie, die also ein Zusammenwirken von Aufnahme eines fixen Typus und Disposition voraussetzt, wird andererseits die relative Häufigkeit der Herdpneumonien verständlich. Hier liegt zweifellos eine weite Verbreitung des Krankheitserregers vor, da wir die Gruppe IV der Pneumokokken bei den Gesunden sehr häufig fast in 50% finden und weil die Gelegenheiten zu einer Autoinfektion sowohl bei jüngeren als auch besonders bei älteren Personen zahlreicher gegeben sind.

Die Gegenwart des Pneumococcus ist zwar nur einer von vielen ätiologisch wichtigen Faktoren. Sein Nachweis und die genauere Prüfung dieses Mikroorganismus hinsichtlich Typendifferenzierung ist für die Beurteilung des Krankheitsbildes ohne Zweifel heute von größter Bedeutung. Wir wissen zwar noch nicht ganz sicher, warum jüngere Individuen häufiger an Typus I, ältere besonders häufig an Typus III erkranken, warum Empyeme und Peritonitiden fast ausschließlich durch Typus I bedingt sind und warum schließlich die Prognose der verschiedenen Typeninfektionen so verschieden ist. Trotzdem bedeutet heute aber schon die Kenntnis des Erregertyps bei den menschlichen Pneumokokkeninfektionen viel. Diagnose, Prognose, spezifische Therapie, Komplikationen, alle diese für den Patienten wie für den Arzt wie für den Bakteriologen und Epidemiologen so wichtigen Fragen verlangen sorgfältigste Arbeit bei den diagnostischen Untersuchungen. Emsige Weiterarbeit auf diesem Gebiet, besonders auch unter Mitberücksichtigung aller anderen Pneumokokkeninfektionen, ist aber dringend notwendig; sie verspricht endgültige Klärung vieler vorläufig noch strittiger Fragen.

g) Die Bekämpfung der Lungenentzündungen.

Das Zustandekommen der Lungenentzündungen setzt die Gegenwart eines Krankheitserregers, meistens des Pneumococcus, voraus. Als Erreger spielen die wichtigste Rolle die Typen I und II, die sich aber bei Gesunden nur in etwa 1—2% finden. Diese Typen stammen in letzter Linie immer von Krankheitsfällen her und es erscheint nicht aussichtslos, durch besondere Maßnahmen die Verbreitung dieser Keime zu bekämpfen, um damit eine Verminderung der Zahl der Lungenentzündungen zu erreichen. Hier ist aber grundsätzlich festzuhalten, daß es sich bei diesen Bekämpfungsmaßnahmen ausschließlich um die Bekämpfung der lobären Pneumonie und ihrer Erreger, vor allem der fixen Typen, handeln kann. Eine Bekämpfung aller „Autoinfektionen“, die ursächlich bei entsprechender Reaktionslage des Organismus die Herdpneumonien bedingen, kann darum als vorläufig aussichtslos aus dem Rahmen dieser Betrachtungen herausgenommen werden. Weiterhin ist zu bedenken, daß die Keimträger noch häufiger sind als unter normalen Verhältnissen bei der Diphtherie und auch bei der epidemischen Genickstarre. Und sicherlich sind es gerade die Keimträger, die in der Epidemiologie der lobären Pneumonien die Hauptrolle als Überträger spielen, da bisher Zusammenhänge zwischen an Lungenentzündungen erkrankten Personen und Nächsterkrankten bei Einzelfällen in neuerer Zeit nicht aufgedeckt werden konnten. *Zum mindesten sind direkte Kontakte von Pneumoniekranken im gemäßigten Klima nur selten beobachtet, während sie bekanntlich im tropischen und subtropischen Klima von teilweise beträchtlicher Häufigkeit und schlechtester Prognose sind.*

Auf die Versuche einer planmäßigen Bekämpfung aller Pneumonieformen in Pittsburg durch BENZ sei hingewiesen: Anzeigepflicht, Isolierung, Besuch der Kranken durch Fürsorgerinnen und genaue Aufnahme der Anamnese lieferten interessante Resultate, ohne aber bisher praktische Erfolge zeitigen zu können. Eine Kommission für die genauere Erforschung der Pneumonieverhältnisse soll die fehlende Klärung bringen (PIERCE).

Bereits NEUFELD und SCHNITZER haben über die wichtigsten hier vorliegenden Erfahrungen berichtet. Darum sei nur kurz erwähnt, daß in Amerika eine direkte Bekämpfung der Pneumonie durch Anzeigepflicht, bakteriologische Untersuchung und Absonderungsmaßnahmen eingeleitet ist und daß von verschiedenen Seiten bereits über gute Erfolge berichtet werden konnte. Daß sehr energische und umfangreiche Bekämpfungsmaßnahmen bei epidemischen Ausbrüchen von Pneumonie Erfolg haben, das lehren die hervorragenden Resultate bei der Bekämpfung der Pneumonie am Panamakanal und in Südafrika. Man muß sich immer vor Augen halten, daß das Zustandekommen der Pneumonie neben der Disposition eine Infektion mit spezifischen Krankheitserregern voraussetzt und daß sich hieraus auch für die lobäre Pneumonie die Folgerungen ergeben, die uns bei fast allen anderen Infektionskrankheiten als selbstverständliches Wissensgut seit jeher zu hygienischen Gegenmaßnahmen zwangen. Es kann hier nicht der Ort sein, eingehender zu diesen ganzen Fragen Stellung zu nehmen. Auch die Bedeutung der natürlichen und erworbenen Immunität kann in diesem Zusammenhange nicht speziell dargestellt werden.

In großem Maßstabe sind von englischer und amerikanischer Seite *Schutzimpfungen* gegen Pneumonien in Südafrika an den Belegschaften von Bergwerken und in Soldatenlagern durchgeführt worden. LISTERs Untersuchungen unter Berücksichtigung der Typenspezifität und sorgfältiger bakteriologischer Kontrolle der Erkrankten verdienen höchste Beachtung. Er impfte 3mal subcutan in 7tägigen Intervall mit einem karbolisierten, nicht erhitztem Impfstoff, der von jedem Typus 6mal 10 Milliarden Kokken erhielt unter Berücksichtigung jener Typen, die in Südafrika als besonders häufig von ihm gefunden wurden. Später verwendete er bei 60⁰ abgetötete Kokken 8 verschiedener Typen, von denen er 1 Milliarde spritzte. Nach seinen Mitteilungen ging die Zahl der Erkrankungen stark zurück. In einer Mine kamen bei 9 Monate langer Beobachtung bei den Geimpften keine durch die im Impfstoff enthaltenen Typen hervorgerufenen Pneumonien mehr vor, hingegen 12 Todesfälle durch Infektion mit anderen Typen. CECIL und AUSTIN immunisierten in einem amerikanischen Truppenlager 12 519 Soldaten mit abgetöteten Pneumokokken der Typen I, II und III. Diese wurden 10 Wochen lang beobachtet, es konnten außer Agglutininen auch Schutzstoffe in Serum der Geimpften nachgewiesen werden. Zur Kontrolle dienten 19 481 Ungeimpfte. Während der Beobachtungsdauer wurden bei den Geimpften 16 Erkrankungen mit 2 Todesfällen, bei den Ungeimpften 173 Erkrankungen mit 48 Todesfällen festgestellt. Bei den Geimpften fehlten Pneumonien der Typen I bis III, während bei den Ungeimpften 26 derartige Erkrankungen mit 7 Todesfällen beobachtet wurden. Nicht nur das Fehlen der Pneumonien durch die Typen I, II und III, sondern auch die beträchtliche Abnahme der Pneumonien der Gruppe IV und der Streptokokkenpneumonien ist auffällig.

Allerdings kann man sich des Eindrucks nicht erwehren, daß die Streptokokkeninfektionen relativ zu häufig waren.

Die Erklärung für diese Abnahme *kann* in einem unspezifischen Schutz durch die vorausgegangenen Impfungen mit den Typen I, II und III begründet liegen, da ich wiederholt bei I-Infektionen in der Rekonvaleszenz Schutzstoffe nicht nur gegen Typus I, sondern auch gegen II, III und die Gruppe IV feststellen konnte. Weitere Erfahrungen mit ähnlich großen Erfolgen bei Schutzimpfungsmaßnahmen sahen CECIL und VAUGHAN und BORREL. Schließlich seien an dieser Stelle auch noch die Versuche mit prophylaktischer Vaccinierung von RIDDERVOLD in Norwegen erwähnt, die sich zwar noch nicht völlig überblicken lassen, die aber immerhin unter 1086 Geimpften (25% der Bevölkerung) nur 3 Erkrankungen mit einem Todesfall gegenüber 25 Erkrankungen mit 9 Todesfällen unter der ungeimpften Bevölkerung zu Zeiten einer besonders schweren Pneumonieepidemie (Letalität 43—77%!) erreichten. Die Berichte über den Erfolg der Schutzimpfungen sind nicht ohne Widerspruch geblieben. Es ist aber durch viele Tierversuche nicht zu bezweifeln, daß man durch aktive Immunisierung Tiere vor nachfolgenden Infektionen schützen kann. Nach den bisher vorliegenden Arbeiten ist die Möglichkeit einer wirksamen Schutzimpfung gegen Pneumokokkeninfektionen zweifellos bewiesen. Vorläufig fehlen jedoch noch die exakten Grundlagen für die Anwendung und für die Herstellung derartiger Impfstoffe. Besonders stimme ich mit NEUFELD und SCHNITZER darin überein, daß die Ausarbeitung geeigneter Schutzimpfungsverfahren für Kleinkinder ein dringendes Erfordernis ist. Nicht nur, daß auch hierüber exakte Untersuchungen unter Berücksichtigung der Typendifferenzierung praktisch fehlen, liegt bei dieser Altersklasse noch in dem Umstande eine besonders schwere Komplikation, als wir über die Erreger leider relativ wenig wissen. Bei der großen Bedeutung der Lungenentzündungen und im weitesten Sinne aller Pneumokokkeninfektionen für diese Altersklasse wäre hier weitere Arbeit dringend erforderlich (vgl. S. 223).

IV. Die spezifische Therapie der Pneumokokkeninfektionen.

Voraussetzung für eine spezifische Behandlung der Pneumokokkeninfektionen, insbesondere der Pneumonie, ist die Kenntnis derjenigen Bedingungen, die dem Eindringen der Pneumokokken in die Lungen zugrunde liegen. Es sind dies in erster Linie die Empfänglichkeit der Gewebe des Makroorganismus und die Virulenz des Krankheitserregers. Unser Wissen über die Vorgänge, die sich durch das Eindringen der Pneumokokken in den Lungen abspielen, stützen sich fast ausschließlich auf die Ergebnisse tierexperimenteller Infektionen, doch finden nach dem derzeitigen Stande der Wissenschaft fast alle Schlüsse, die sich aus den bisherigen Resultaten ableiten lassen, ihre Bestätigung in den klinischen und pathologisch-anatomischen Untersuchungen der verschiedenen menschlichen Pneumonieformen.

Die vielfach früher und besonders in den letzten Jahren wieder an die spezifische Therapie, besonders der Pneumonien, geknüpften Erwartungen konnten leider bisher noch nicht in dem gewünschten Maße realisiert werden. Es ist zwar nicht zu bestreiten, daß die Serumtherapie, in erster Linie die der I-Pneumonien, in Amerika, weniger in Deutschland, zahlreiche Anhänger gefunden hat und daß die Erfolge bei frühzeitiger Anwendung großer Dosen unverkennbar

sind. Eine beträchtliche Reihe von Schwierigkeiten liegen aber noch vor, die die Scheu vieler Kliniker vor dieser Therapie verständlich erscheinen lassen. Während aber die hier bestehenden Mißstände uns wohlbekannt, die Wege ihrer Abstellung bereits vorgezeichnet und zum Teil schon gangbar sind, ist die moderne Vaccinetherapie der Pneumokokkeninfektionen praktisch noch kaum in Angriff genommen worden. Und doch will scheinen, als wenn auch sie in nicht zu ferner Zeit herangezogen wird, um vielleicht besonders bei der Therapie der verschiedenen Pneumonien des frühen Kindesalters eine maßgebliche Rolle zu spielen.

Aus diesem Grunde soll auch vor der Besprechung der wissenschaftlichen Grundlagen und der therapeutischen Erfahrungen der Serumtherapie der Stand der Forschung über die aktive Immunisierung eine eingehende Würdigung erfahren.

A. Die Vaccinetherapie der Pneumonie.

1. Die aktive Immunisierung an Tieren.

Aus zahlreichen alten und auch neuen Versuchen ist bekannt, daß sich Kaninchen mit abgetöteten Pneumokokken immunisieren lassen (G. F. KLEMPERER, NEUFELD, COLE und MOORE u. a.), vor allen Dingen dann, wenn hochvirulente Kulturen zur Anwendung gelangen (COTONI, TRUCHE und RAPHAEL). Besonders leicht gelingt es auch, Mäuse gegen sehr hohe Dosen von Pneumokokken zu immunisieren. Nach den Untersuchungen von KILLIAN ist es gleichgültig, ob man lebende oder abgetötete Impfstoffe benutzt. Maßgebend für den Erfolg der Immunisierung von Mäusen gegen Pneumokokken ist die angewandte Methodik, die besonders die Quantität des Impfstoffes, die zeitliche Folge der Injektionen und die Applikationsweise zu berücksichtigen hat. So konnten YOSHIOKA und besonders KILLIAN auf Grund sehr genauer Untersuchungen zeigen, daß *kleinste* Mengen abgetöteter I-Kulturen eine außerordentlich hohe Immunität hervorrufen, während große Dosen weit schlechter immunisierten und oft toxische Nebenwirkungen zeigten. Ferner lieferte eine wiederholte Behandlung in 4—8tägigen Zwischenräumen, besonders in jeweils mehreren 3—6 Injektionen, bei *intrapertonealer* Einspritzung günstigste Resultate. So gelang KILLIAN beispielsweise auf diesem Wege eine Festigung gegen die 100 millionenfach tödliche Dosis. Eine Immunisierung gelingt bei Mäusen gleichfalls, allerdings meist nur bei Anwendung größerer Dosen, auf *intravenösem* und *subcutanem* Wege. Am zahlreichsten sind bisher erfolgreiche Versuche über die aktive Immunisierung gegen Pneumokokken an der weißen Maus mit dem Typus I durchgeführt worden, wobei sich die virulentesten Stämme am wirksamsten erwiesen. Wie schnell sich die Wirkung einer Immunisierung zeigen kann, hat WRIGHT in Versuchen an Kaninchen nachweisen können. Nach Immunisierung mit abgetöteten Pneumokokken verschwinden virulente Pneumokokken, die sich in Kontrollversuchen im Gegensatz zu avirulenten Bakterien rasch vermehrten, nach Injektion vollständig und sehr rasch aus der Blutbahn. Diese Wirkung der Immunisierung tritt bereits 5 Stunden nach der Injektion in geringem Grade in Erscheinung, nach 3 Tagen wird sie ausgesprochen deutlich, sie bleibt einen Monat auf dem Höhepunkt und läßt sich bis zu 10 Monaten, allmählich abnehmend, beobachten. In Übereinstimmung hiermit läßt sich

zeigen, daß das Gesamtblut immunisierter Kaninchen das Wachstum virulenter Pneumokokken *in vitro* unterdrückt, während das Blut nichtimmunisierter Tiere eine derartige bactericide Wirkung nur gegenüber avirulenten Pneumokokken auszuüben vermochte. Die bactericide Wirkung des Blutes *in vitro* ist ganz im allgemeinen aber viel geringer als die Wirkung des lebenden Tierorganismus auf die Pneumokokken. Es wird daher als Folge der Immunisierung von Kaninchen mit *Pneumococcus* Typ I eine gemeinsame Wirkung von Leukozyten, Blutplättchen und endothelialen Zellen angenommen, die ihrerseits durch verstärkte, Phagocytose begünstigende, humorale Kräfte hervorgerufen wird. Interessant ist nach den Feststellungen von EGUCHI die Tatsache, daß junge Mäuse, deren Mütter während der Trächtigkeit und während des Saugens durch wiederholte intravenöse Einspritzungen abgetöteter Pneumokokken von Typ I immunisiert waren, sich als immun gegen denselben *Pneumococcus* erwiesen. Der Schutz erlosch zwischen dem 16. und 28. Tage nach der letzten immunisierenden Einspritzung. Es ist anzunehmen, daß die Immunität im wesentlichen durch Milch übertragen worden war. Diese guten Erfolge der Immunisierung beschränken sich aber keineswegs auf den Typus I. So lassen sich nach MEYER ebenfalls günstige Resultate bei Verwendung des Typus II erzielen. Die verschiedentlich in der Literatur beschriebenen Mißerfolge müssen im großen und ganzen auf mangelhafte Technik zurückgeführt werden. Auf jene Arbeiten sei aus diesem Grunde gar nicht näher eingegangen. An großem Material vermochte GRIFFITH zu zeigen, daß die Mehrzahl der zum Versuch eingesetzten weißen Mäuse durch intraperitoneale oder subcutane Impfung mit durch Erhitzen abgetöteter Kultur auch gegen eine Infektion mit der versprühten homologen Kultur geschützt werden kann.

Die Bedeutung einer Reihe von Faktoren für den Erfolg einer aktiven Immunisierung ist bereits auf Grund der Untersuchungen von KILLIAN weiter oben besonders hervorgehoben worden. Die *Rolle des Antigens* in Beziehung zu dem Erfolg der Immunisierung ist von BARACH und BARACH und SOROKA studiert worden. Als Antigene wurden verwandt: 1. hitzeabgetötete Bakterien (Bouillonkulturzentrifugate hochvirulenter Stämme) in der Menge von 1 Milliarde pro 1 cem Vaccine. Die überstehende Bouillon wurde durch Berkefeldkerzen filtriert und diente 2. als Antigen. Als 3. Antigen wurde aus den Bakterien ein „Schüttelextrakt“ hergestellt, in dem die Bakterien vor der Hitzeabtötung 5 Minuten lang geschüttelt, dann zentrifugiert wurden, worauf die überstehende Flüssigkeit ultrafiltriert wurde. Als 4. Antigen wurden die „gewaschenen“ Bakterien verwandt. Mit diesen 4 Antigenen wurden weiße Mäuse intraperitoneal immunisiert und der Grad der Immunität an verschiedenen Tagen geprüft. Alle 4 Antigene waren in der Lage, eine beträchtliche aktive Immunität zu erzeugen. Sie enthielten alle die typenspezifische lösliche Substanz. Von der durch diese Antigene erreichbaren Immunität konnte gezeigt werden, daß sie schon am dritten Tage auftritt, am 5. Tage ihr Maximum erreicht und bis zum 7. Tage stationär bleibt, wenn eine nur einmalige intraperitoneale Injektion vorausgeht. Trotz aller Bemühungen — unter Verwendung der verschiedensten Antigene — fiel die Mehrzahl der Versuche zwecks Immunisierung gegen den Typus III bisher negativ aus.

Zur Vervollständigung des Bildes über die Erfolge einer aktiven Immunisierung sei noch auf die folgenden, impftechnisch und theoretisch bedeutsamen

Erfahrungen hingewiesen. H. MEYER und SUKNEFF vermochten zu zeigen, daß Auflösungen virulenter Pneumokokken des Typus I in Natrium taurocholicum nicht nur bei Mäusen (H. MEYER), sondern auch bei Kaninchen eine hohe aktive Immunität erzeugen, wobei die Sera der meisten immunisierten Kaninchen mäßige Mengen von Schutzstoffen enthielten. Darüber hinaus ließ sich auch mit Proteinpräparaten zweier virulenter Pneumokokkenstämme des Typus I eine aktive Immunität bei Mäusen unter Verwendung großer Dosen des Proteinimpfstoffes gegen diesen Typus erzeugen. Avirulente Varianten des Typus I zeigten bei aktiver Immunisierung ein unregelmäßiges Verhalten. Bereits NEUFELD und RIMPAU nahmen auf Grund ihrer Versuche an Kaninchen an, daß avirulente Pneumokokken eine schlechte oder gar keine Immunität erzeugen. Diese Annahme wurde bestätigt durch YOSHIOKA bei der Immunisierung von Mäusen, ferner durch COTONI, TRUCHE und RAPHAEL, sowie GASPARI. Jedoch konnte in neuerlichen Untersuchungen gezeigt werden, daß Virulenz- und antigene Wirkung nicht immer Hand in Hand zu gehen brauchen. So wies TILLET nach, daß Kaninchen, die durch wiederholte intravenöse Injektionen mit hitzeabgetöteten R-Pneumokokken vorbehandelt wurden, eine hochgradige aktive Immunität gegenüber den virulenten S-Formen aller drei fixen Pneumokokkentypen erwerben. Das Citratblut dieser immunen Kaninchen erweist sich im passiven Schutzversuch an Kaninchen gegenüber I- und III-Stämmen wirksam. Diese Befunde stehen im Gegensatz zu der Annahme, daß der typenspezifische Kohlehydratantikörper, der nur bei der Immunisierung mit der S-Form gebildet wird, einen wesentlichen Anteil an der Schutzwirkung hat. Es erscheint erforderlich, die Untersuchungen von TILLET, sowie von GASPARI, FLEMMING und NEILL mit ihren gegensätzlichen Resultaten in eingehenden Studien zu überprüfen.

In jüngster Zeit hat man sich nicht mehr darauf beschränkt, die aktive Immunisierung bei Tieren auf intravenösem, subcutanem oder intraperitonealem Wege allein zu versuchen. Es gelang EGUCHI, durch wiederholte *Inhalation* genügend großer Mengen abgetöteter Pneumokokken des Typus I, sowohl junge wie alte Mäuse mindestens gegen die 100fach tödliche Dosis ziemlich regelmäßig zu schützen. Diese Versuche bestätigen ähnliche, früher von STILLMAN ebenfalls an Mäusen durchgeführte Versuche. Bekanntlich gelingt es, auf Einblasen einer virulenten Bouillonkultur von Pneumokokken des Typus I in die Bronchien bei Kaninchen den Tod dieser Tiere gewöhnlich in 1—3 Tagen herbeizuführen. Kaninchen, die aber 5—10 Tage täglich hitzeabgetötete Suspensionen von I-Pneumokokken durch Injektion in die Submucosa der Wange erhalten hatten oder denen die gleiche Vaccine in Mund und Nase gesprayt war, blieben nach 10—20 Tage darauf erfolgter intrabronchialer Infektion virulenter Pneumokokken am Leben. Nach diesen Untersuchungen von STUPPY, CAMMON und FALK waren auch die Blutkulturen bei diesen Tieren stets steril, selbst die mit Blut aus Herz, Lunge oder Trachea der in 2- und 3tägigen Intervallen nach der intrabronchialen Infektion getöteten Tiere. Die schnelle celluläre Reaktion von Histocyten und Eosinophilen beweist den allergischen Charakter der Entzündung und eine gesteigerte lokale Immunität des Lungengewebes (vgl. Abschnitt III, S. 211). Auch NAKAJIMA vermochte zu zeigen, daß das Ergebnis der intratrachealen Immunisierung im ganzen dasselbe ist wie bei intravenöser. Wiederholte intratracheale Gaben von lebenden oder getöteten Pneumokokken erzeugen in geringem Grade Agglutinine im Blute der Versuchstiere, weit

deutlicher ist aber die Schutzwirkung des Serums derart behandelter Kaninchen gegenüber pneumokokkeninfizierten Mäusen. Intratracheal immunisierte Kaninchen erwiesen sich gegenüber Infektionen mit größeren Dosen desselben Pneumokokkenstammes geschützt. Sehr eingehende Untersuchungen über die Entwicklung von Agglutininen und Antikörpern beim Kaninchen, sowie über die Empfänglichkeit dieser Tiere gegenüber einer Inhalation von Pneumokokken veröffentlicht in Erweiterung seiner früheren Versuche neuerdings wieder E. STILLMAN (8 u. 9). Über intratracheale Immunisierung gegenüber Pneumokokken bei Affen wird weiter unten berichtet.

Schon länger ist bekannt, daß es gelingt, durch *Einträufelung* von Pneumokokken *in die Nase* beim Kaninchen eine unter Umständen tödliche Infektion zu erzielen. Je nach der Menge und der Virulenz der Keime bleibt die Infektion ohne klinische Anzeichen oder es tritt eine vorübergehende Erkrankung mit positiven Blutkulturen und Fieber ein oder das Tier geht rasch an akuter Septicämie zugrunde. Interessant ist nach den Befunden von BULL und Mc.KEE, daß Kaninchen, die nach einer nasalen Infektion genasen oder gegen Pneumokokken in irgendeiner Weise immunisiert waren, der intranasalen Infektion auch großer Mengen hochvirulenter Erreger gegenüber resistent sind. Gelegentlich gelingt sogar der Nachweis von Antikörpern bei intranasal mit Pneumokokken geimpften Kaninchen, ohne daß bei der intranasalen Impfung von einer Infektion klinisch oder bakteriologisch (Blutkulturen) etwas zu merken gewesen war. Solche Tiere werden gegenüber der nasalen Reinfektion immun.

Auch mittels Vorbehandlung mit abgetöteten Pneumokokken durch Injektion bestimmter Mengen in die *Mucosa des Mundes* gelingt die Erzeugung einer starken Immunität gegenüber I-Pneumokokken (STUPPY und FALK). Diese Autoren führten die Injektionen an 10 aufeinanderfolgenden Tagen durch. Sie variierten in vielen Kontrollversuchen den Immunisierungsweg und die Antigenherstellung. Es konnten von ihnen keine irgendwie bedeutenden Mengen von Agglutininen nachgewiesen werden, auch der Mäuseschutzversuch verlief negativ, obwohl die Immunität bei den Kaninchen mindestens 80 Tage gedauert hatte. In Übereinstimmung mit STUPPY und FALK gelang auch COOPER die Erzielung einer Immunität, wenn abgetötete Pneumokokken in die Wangenschleimhaut injiziert werden. Es genügt hierzu sogar eine überaus geringe Menge Vaccine, von der 10 Tage hindurch täglich eine Spur gegeben werden muß. Die Immunität war besonders stark, wenn man bedenkt, daß Kaninchen sehr rasch einer Septicämie durch I-Pneumokokken erliegen, sofern die Bakterien durch eine Wunde in die Wangenschleimhaut hineingebracht werden, und wenn berücksichtigt wird, daß die von COOPER durchgeführten Kontrollversuche (subcutane und intradermale Injektion, Einträufelung in die Augenschleimhaut, Bspülen von Nase und Rachen) völlig fehlschlagen.

Sehr umfangreiche Untersuchungen über *intracutane Immunisierung* gegen Pneumokokken sind in den letzten Jahren von JULIANELLE und AVERY, sowie JULIANELLE durchgeführt worden. So wurden 60 Kaninchen durch wiederholte intracutane Injektionen hitzeabgetöteter Pneumokokken des Typus I immunisiert. 53 Tiere bildeten überhaupt keine typenspezifischen Antikörper, 7 nur in geringer Menge. Bei allen Tieren traten aber artspezifische, also mit der B-Form aller Typen reagierende Antikörper in großer Menge auf. Von 45 mit abgetöteten

III-Pneumokokken immunisierten Tieren bildete überhaupt keines typenspezifische Antikörper, dagegen alle reichlich die gemeinsamen artspezifischen Antikörper. Auch bei Immunisierung mit abgetöteten R-Pneumokokken, sowie mit Extrakten aus S-Pneumokokken vom Typus II wurden ebenfalls nur artspezifische Antikörper gebildet. Nach JULIANELLE erklärt sich das Ausbleiben der Bildung typenspezifischer Antikörper bei der intracutanen Immunisierung vielleicht dadurch, daß die Kokken an der Injektionsstelle mechanisch zurückgehalten werden, der Autolyse verfallen, wobei das typenspezifische Antigen zerstört wird. Die intracutane Immunisierung mit abgetöteten S- oder R-Pneumokokken bei Kaninchen hat eine aktive Immunität zur Folge, die gegen intravenöse Infektion mit lebenden Pneumokokken aller Typen wirksam ist. Die Sera derart vorbehandelter Kaninchen üben aber im allgemeinen keine Schutzwirkung bei der Maus aus. Wird an die intracutane Immunisierung der Kaninchen eine intravenöse angeschlossen, dann erhält man Sera von hoher Schutzkraft. Auch durch diese Versuche konnte damit unter anderem wieder gezeigt werden, daß sich durch Immunisierung mit R-Pneumokokken eine nicht typenspezifische Pneumokokkenimmunität erzeugen läßt. Im Zusammenhang hiermit ist die weitere Feststellung wichtig, daß Kaninchen, die mit wiederholten intracutanen Injektionen durch Hitze abgetöteter Pneumokokken vorbehandelt worden sind, eine Hautreaktion auf intracutane Injektion von Pneumokokken-Nucleoprotein, sowie des vom Nucleoprotein befreiten Pneumokokkenextrakts zeigen, während die typenspezifischen Kohlehydrate keine Reaktionen hervorrufen. Die Hautreaktion ist danach also art-, nicht typenspezifisch. Eine ähnliche Überempfindlichkeit tritt auch ein nach intravenöser und intraperitonealer Vorbehandlung mit abgetöteten Pneumokokken, sowie mit dem Nucleoprotein und dem nucleoproteinfreien Extrakt.

Weitere umfangreiche Untersuchungen sind von zahlreichen Autoren durchgeführt worden, um durch *Fütterung* mit abgetöteten Pneumokokken zu immunisieren. So hatten KILLIAN, sowie KIMURA Erfolg, durch *Verabreichung* großer Mengen abgetöteter Pneumokokken *per os* bei erwachsenen Mäusen einen großen Teil der Tiere gegen Infektion mit kleinen, aber sicher tödlichen Dosen (bis zu 100, gelegentlich auch 1000fach tödlicher Dosis) zu schützen. Besonders gut gelang nach Untersuchungen von EGUCHI eine Immunisierung durch Fütterung mit abgetöteten Pneumokokken bei jungen Mäusen. Dieser Erfolg war nicht nur mit Typus I, sondern auch mit Typus II zu erreichen, während die Versuche mit Typus III bei EGUCHI negativ ausfielen, während sie ROSS bei Ratten durch III-Fütterung und auch Y. MAEJI (1) an jungen Mäusen, weißen Ratten und Kaninchen gelangen. Zahlreiche neue Untersuchungen über *orale Immunisierung* gegen Pneumokokken liegen von ROSS vor. Hiernach erwiesen sich Ratten, die eine Reihe von Tagen hintereinander mit Organen von an Pneumokokkeninfektion eingegangenen Ratten gefüttert worden waren, als geschützt gegen die 1000—10 000fach tödliche Dosis. Die Schutzwirkung war anscheinend typenspezifisch. Versuche mit Verfütterung von Pneumokokkenkulturen hatten ebenfalls ein positives Ergebnis. Auf Grund dieser Versuche hält es ROSS für möglich, daß die Seltenheit der durch Typus III und Gruppe IV hervorgerufenen Pneumonien mit dem häufigen Vorkommen gerade dieser Typen in der Mundhöhle Normaler und einer durch diese bewirkten Immunisierung zu erklären ist. Durch tägliche Verfütterung lebender Pneumokokken, z. B. aus 50 ccm Bouillon-

kultur, läßt sich bei Ratten ein ebenso guter, wenn auch nicht gleich regelmäßiger Schutz wie durch Verfütterung infizierter Organe erzielen. Demgegenüber ist Verfütterung von hitzeabgetöteten Pneumokokken, sowie von Kulturfiltraten so gut wie wirkungslos. Das Serum der immunisierten Tiere zeigte Schutzwirkung im Mäuseversuch. Auch Serum von Hunden, die mit Organen pneumokokkeninfizierter Kaninchen gefüttert wurden, schützte Mäuse gleichfalls gegen die 1000fach tödliche Dosis. Die Minimaldauer der Fütterungsimmunität, nach dem Ergebnis einer ersten Injektion von Pneumokokken beurteilt, beträgt etwa 4 Monate. Sie läßt sich gegen alle fixen Pneumokokkentypen erzielen. Die verschiedensten Antigene können hierbei Anwendung finden, am günstigsten waren in neuesten Studien von Ross sogar die Ergebnisse mit durch Salzsäure abgetöteten Pneumokokken, die nach dem Abzentrifugieren in sehr dünner Lage über dem Wasserbad bei nicht mehr als 37° schnell in 15 Minuten getrocknet wurden. Hiervon erhielt jede Ratte 20 Tage täglich 50 ccm Kultur, mit angefeuchtem Schiffszwiebackmehl gemischt, als Futter. Auch die Verwendung säureabgetöteter Pneumokokken (noch feucht), in Milch suspendiert, hatte den Erfolg einer Resistenz der gefütterten Ratten gegen die intraperitoneale Injektion der 1000—10000fachen tödlichen Dosis. In weiteren Versuchen kam es Ross darauf an, den relativen Wert der Art der Fütterung, die Größe der Dosis, die einzuhaltenden Abstände für die Erzielung eines möglichst hochwertigen Grades der Immunität zu studieren. Aus den umfangreichen Versuchen verdienen als wichtigste Ergebnisse die folgenden hervorgehoben zu werden: Kleine Impfstoffmengen genügen, um einen hohen Grad von Immunität zu erzeugen. Bereits eine Abschwemmung von 5 ccm Kultur genügt völlig, um gegen die vielfach tödliche Dosis zu immunisieren. Die Pneumokokken können intakt oder auch in Gallensalze gelöst sein. Beste Immunisierungserfolge sind nach Fütterung in Milch und durch mehrfache Einspritzung in kurzen Abständen zu erzielen. Durch Hitze abgetötete und avirulente Pneumokokken geben bei der oralen Immunisierung einen minderwertigen Impfschutz, die getrockneten und zertrümmerten Zellen, sowie Berkefeldfiltrate von in Gallensalzen gelösten Pneumokokken verleihen hingegen einen sehr hohen Grad von Immunität gegen eine nachfolgende Inokulation des Virus. Antikörper sind 48 Stunden nach der Fütterung nachweisbar. Die Immunisierung erfolgt am besten über 11—17 Tage, wobei der Impfschutz bis zu 4 Monaten anhält. In dem Eiweiß-Polysaccharidkomplex der Bakterienzelle wird der immunisierende Faktor erblickt. So konnte dann auch Ross (7) nach neuesten Versuchen über erfolgreiche orale Immunisierung mit einem spezifischen Polysaccharid berichten, wodurch sich zum Teil eine sehr erhöhte Widerstandsfähigkeit bei Ratten erzielen ließ.

Die vorstehend beschriebenen, sehr zahlreichen Versuche einer aktiven Immunisierung mit den verschiedensten Antigenen auf den verschiedensten Wegen haben zu beträchtlichen Erfolgen geführt. Sie haben zeigen können, daß eine aktive Immunisierung gegen Pneumokokken nicht nur möglich ist, daß es vielmehr erforderlich ist, diese Versuche auch auf den Menschen mit dem Ziel ihrer Verwendung zu prophylaktischen und therapeutischen Zwecken auszudehnen!

Die bisher beschriebenen Versuche beschäftigten sich mit *Immunisierungsversuchen an kleinen Versuchstieren*. CECIL und BLAKE berichten über *Immunisierungsversuche an Affen*. Sie vermochten erfolgreiche Schutzimpfungen gegen intratracheale Infektionen mit I-Pneumokokken durchzuführen, die bei den

Kontrolltieren stets zur Pneumonie führten. Die subcutane Vorbehandlung mit hitzeabgetöteter avirulenter I-Kultur ergab eine Abschwächung des Krankheitsverlaufes ähnlich wie mit lebender avirulenter Kultur. Völlig geschützt erwiesen sich Affen, die eine subcutane oder tracheale Infektion mit vollvirulenten lebenden Keimen überstanden hatten. Dreimalige subcutane Einspritzung steigender Dosen abgetöteter I-Pneumokokken oder entsprechende intravenöse Vorbehandlung mit kleineren Dosen bewirken nach weiteren Untersuchungen von CECIL, STEFFEN, AUSTIN und VAUGHAN sicheren Schutz gegen eine tracheale Infektion, die bei Kontrollaffen zu typischen Pneumonien führt. Der Erfolg der Impfung zeigt sich an dem Ausbleiben jeglicher Lungenerscheinungen, sowie an dem Fehlen von Fieber und einer Blutinfektion. In Übereinstimmung mit den oben des näheren besprochenen Versuchen an kleineren Laboratoriumstieren konnte auch durch CECIL und STEFFEN ein gleicher Schutz durch dreimalige tracheale Einspritzung abgetöteter Pneumokokken festgestellt werden, der mit nahezu gleichem Erfolg gegen alle drei Typen erreicht werden konnte. Die Inhalation des versprühten Impfstoffes vermochte nicht so gute Schutzerfolge zu erzielen; die Ergebnisse waren wechselnd, da scheinbar nach den bisher vorliegenden Untersuchungen die technischen Schwierigkeiten noch nicht sicher genug überwunden werden konnten.

Anhangsweise sei kurz erwähnt, daß von J. MAEJI (2) durch die Inhalation von T-Antivirus beim Kaninchen eine Steigerung der Widerstandsfähigkeit der Lungen gegen die intratracheale Pneumokokkeninfektion erzielt worden sein soll. Aber auch zur Klärung jener Frage, ob mittels Inhalation von Pn.-Antivirus Tiere und Menschen vor der Gefahr einer Pneumonie bewahrt werden können, bedarf es meines Erachtens noch zahlreicher weiterer Versuche.

2. Die aktive Immunisierung beim Menschen.

Im Gegensatz zu den zahlreichen und eingehenden Untersuchungen über die aktive Immunisierung gegenüber Pneumokokken bei kleineren und größeren Versuchstieren fehlen systematische Untersuchungen über die aktive Immunisierung beim Menschen unter Berücksichtigung immunbiologischer Fragestellungen fast vollständig. Nur von seiten der Pädiater liegen aus jüngster Zeit eine Reihe systematischer Untersuchungen vor, die speziell die *Hautreaktion nach intracutaner Einverleibung von Pneumokokken* berücksichtigen. So ist bereits von WEIL, STEINFELD und KOLMER, sowie von WEISS und KOLMER gefunden worden, daß eine intracutan eingespritzte Pneumokokkenaufschwemmung bei an lobärer Pneumonie leidenden Erwachsenen keine Reaktion hervorruft, während eine solche bei gesunden Menschen fast regelmäßig von lokaler Entzündung begleitet wird. Derselbe Befund wurde dann von v. GUTFELD und NASSAU, sowie von HERROLD und TRAUT auch bei Säuglingen und Kindern erhoben, und zwar nicht nur bei lobären, sondern auch bei Bronchopneumonien. Von v. GUTFELD und NASSAU wurde die immunbiologische Einstellung gesunder und kranker Kinder gegenüber Pneumokokken besonders sorgfältig studiert. Diese Autoren konnten finden, daß, sofern Säuglingen und Kindern abgetötete Pneumokokken intracutan injiziert werden, an der Injektionsstelle mit gewisser Regelmäßigkeit eine Hautreaktion auftritt, die bei Kindern, die an akuter Bronchopneumonie leiden, ausbleibt. Bei diesen ist die Reaktion erst mehrere Wochen nach Ablauf der Krankheitserscheinungen wieder auslösbar. Positive

Reaktionen wurden bei Säuglingen im ersten Lebensvierteljahr in 17,5% gefunden, von da ab ansteigend bis etwa 92% im vierten Lebensvierteljahr. Die reaktionsauslösenden Stoffe, die toxinähnlichen Charakter haben sollen und die durch 30 Minuten lange Erhitzung auf 100° C zerstört werden, sind in abgetöteten Pneumokokken und in Pneumokokkenautolysaten enthalten. Das Serum der Kinder, die keine Hautreaktionen nach Pneumokokkeninjektionen aufweisen, hebt die reaktionsauslösende Wirkung des Autolysates auf. Die Autoren nehmen deshalb an, daß im Serum und in den Hautzellen dieser reaktionsnegativen Kinder ein abgestimmter antitoxinähnlicher Schutzkörper enthalten ist, der den positiv reagierenden fehlt. Diese Annahme stimmt übrigens mit den klinischen Beobachtungen der Altersverteilung akuter Bronchopneumonien überein. KRAMÁR und GYÜRE unterwarfen diese Hautreaktion einer weiteren eingehenden Prüfung in der Hoffnung, dadurch einen tieferen Einblick in die Immunitätsverhältnisse der Lungenentzündung zu gewinnen. Die Pneumokokkenhautprobe wurde mit einem Impfstoff angestellt, der in 1 ccm 20 000 000 Kokken enthielt. Zu den Impfungen wurde 0,1 ccm der Aufschwemmung verwendet. Die Hautproben wurden an 45 Pneumoniekranken, sowie an 110 gesunden Säuglingen und Kindern geprüft. In jedem Falle wurden alle 4 Typen verwendet, gelegentlich auch mehrere Stämme der verschiedenen Typen, ferner, wenn irgend möglich, auch der eigene Stamm. Während im Durchschnitt 50% gesunder Säuglinge und Kinder positiv reagieren, findet sich eine positive Probe während der Erkrankung nur in 18%. Gegenüber dem krankheitserregenden Stamm fiel die Reaktion stets negativ aus. Das Positivwerden der Hautprobe nach der Ausheilung der Lungenprozesse erfolgt nach einer Frist von 8—16 Tagen. Die Pneumokokkenhautprobe war im großen und ganzen typenspezifisch.

Zahlreiche weitere Versuche dieser Autoren zur Klärung der Natur der Pneumokokkenhautprobe und der immunbiologischen Bedeutung dieser Reaktion gehen über den Rahmen unserer Ausführungen hinaus.

M. GUNDEL und W. SCHÄFER sind seit längerem bemüht, die verschiedensten Antikörper nach Immunisierung bei Kindern, sowie nach Anwendung der Pneumokokkenhautprobe zur Darstellung zu bringen. Über diese Untersuchungen kann näheres noch nicht gebracht werden. Es fehlen bisher leider exakte, wissenschaftlich begründete Unterlagen für eine Vaccinetherapie menschlicher Pneumokokkenerkrankungen, besonders der Pneumonien. Und doch hat man, auf Grund der ausgezeichneten Erfolge bei tierexperimentellen Studien, die Schutzimpfung bereits zur Bekämpfung und zur Verhütung der Pneumonie herangezogen. Hierüber ist kurz in dem Abschnitt III, S. 214 berichtet worden. Die dort näher aufgeführten praktischen Ergebnisse verdienen in diesem Zusammenhang noch die folgende Ergänzung: HOWELL hat mit Lipovaccine immunisierte gesunde Männer auf Agglutinine, komplementbindende Antikörper, sowie Schutzstoffe im Mäuseversuch untersucht. Er fand alle Antikörper, die übrigens zum Teil viele Monate lang nach einmaliger subcutaner Behandlung nachweisbar waren. Ferner sind von verschiedenen Autoren Kinder und Säuglinge in Heimen bereits gegen Pneumokokken geimpft worden. Auch hierüber liegen teilweise sehr günstige Mitteilungen vor, wenn auch nicht vergessen werden darf, daß die Beurteilung derartiger Maßnahmen außerordentlich schwierig ist. Als Beispiel solcher prophylaktischer Maßnahmen, die sich im

Kindesalter weniger gegen die lobäre als vielmehr besonders gegen die Bronchopneumonie richten, sei auf die Veröffentlichung von SAMSOEN und DREYFUS hingewiesen. Es gelang den Autoren, das häufige Vorkommen und die hohe Sterblichkeit an Bronchopneumonie bei Infektionskrankheiten von Kindern, besonders im Anschluß an die diphtherische Coryza, durch eine methodische, prophylaktische Impfung aller aufgenommenen Kinder mit einer „polymikroben Vaccine“ und gleichzeitigen Impfung mit 20 ccm Antidiphtherieserum wesentlich herabzusetzen. Diese Impfung verlieh einen fast sicheren Schutz gegenüber der Bronchopneumonie, gab aber bei schon ausgebrochener Krankheit nur unbefriedigende Resultate. Hierfür kam dann eine weitere Vaccine zur Anwendung. Über einen ersten Tastversuch mit dem Ziele einer spezifischen Prophylaxe der Säuglingspneumonie berichten NEUMANN und HAPPE, die eine Vaccine benutzten, die in 1 ccm 200 Millionen hitzeabgetöteter Pneumokokken Typus I enthielt (dreimalige Injektionen zu je 50, 100, 100 Millionen Keime in siebentägigen Intervallen). An Bronchopneumonie erkrankten von 322 nicht-vaccinierten Kindern $34 = 10,5\%$, von 128 vaccinierten $8 = 6,2\%$. Ihrer Ansicht ist die Möglichkeit einer aktiven Immunisierung noch als gegeben zu betrachten. Ihre Untersuchungsreihe ist natürlich erst ein Versuch mit noch unzureichenden Mitteln.

Übrigens haben auf Grund ihrer verschiedenen tierexperimentellen Untersuchungen eine große Reihe Autoren die Vermutung ausgesprochen, daß die Vaccinetherapie beim Menschen doch wohl zu Unrecht zu sehr vernachlässigt würde. So wurde KIMURA zu dem Ausspruch veranlaßt, daß seine erfolgreichen Versuche über die aktive Immunisierung per os bei Mäusen zur Anwendung der gleichen Immunisierung beim Menschen ermuntern. Insbesondere kämen für ihre praktische Anwendung Kinder in Betracht, da diese einerseits besonders gefährdet, andererseits nach den Versuchen von EGUCHI per os leichter zu immunisieren sein dürften. Auch ROSS sieht sich veranlaßt, auf Grund seiner erfolgreichen Immunisierungsversuche, die die prompte Erzielung des Impfschutzes bei oraler Immunisierung zeigten, eine derartige Vaccinierung beim Menschen zu versuchen, die möglichst frühzeitig aber erfolgen müßte, um die Krankheit a priori günstig zu beeinflussen. In diesem Zusammenhang sei ferner hingewiesen auf die bereits erwähnten Untersuchungen von BARACH und SOROKA, die auf Grund ihrer sorgfältigen Studien über die Faktoren, die bei der Erzeugung der Immunität mit Pneumokokkenvaccine beteiligt sind, gleichfalls die Vaccinetherapie der humanen lobären Pneumonie für nicht aussichtslos halten, die aber die Notwendigkeit betonen, die Ausbildung der Immunität zu beschleunigen. Zuletzt sei noch die Beobachtung von WISNER angeschlossen, die über eine Pneumokokkenepidemie des Typus II bei niederen Affen berichtet. Diese Epidemie konnte durch Vaccination der noch gesunden Affen zum Stillstand gebracht werden. Die bei den Affen vorgefundenen Schädigungen glichen durchaus denen des Menschen bei Pneumonien, die durch den Pneumococcus des Typus II hervorgerufen werden.

3. Die Vaccinetherapie der Pneumonie.

Zwei Wege einer Vaccinetherapie der Pneumonie wären möglich: Einmal der einer Autovaccinebehandlung und zweitens die Behandlung mit einer fabrikmäßig hergestellten Vaccine, die entweder einen oder mehrere Pneumokokkentypen

oder aber gemeinsam mit Pneumokokken noch andere Bakterien enthält. Bei der Autovaccinetherapie müßte man unterscheiden zwischen einer solchen, die nur die Pneumokokken, und einer weiteren, die alle aus dem Sputum zu züchtenden Bakterien enthält. BAERTHLEIN ging den zuletzt erwähnten Weg. Er führte eine Autovaccinebehandlung durch mit allen Keimen, die sich im Sputum fanden. Er steht auf dem Standpunkt, daß es sich bei der Mehrzahl der von ihm beobachteten Pneumonien (101 Fälle) um Mischinfektionen handle, bei denen neben Pneumokokken vor allem Streptokokken, ferner Staphylokokken beteiligt waren. Er konnte nur bei dem kleineren Teil seiner Fälle eine reine Pneumokokkenpneumonie feststellen. „... auch bei solchen nur durch eine Keimart bedingten Lungeninfektionen ist mit dem Vorhandensein von mehreren *Erregervarietäten* zu rechnen, die bei der Impfstoffbereitung sämtlich erfaßt werden müssen, um einen durchschlagenden Heilerfolg zu erzielen.“ Wenn wir auch im Gegensatz zu den bakteriologischen Grundlagen dieser von BAERTHLEIN inaugurierten Autovaccinetherapie der Pneumonie stehen, so muß doch der außerordentliche Erfolg dieser Therapie zu einer Nachprüfung veranlassen. Unter 101 derart behandelten Pneumoniefällen endeten nur 2, durch äußere Verhältnisse ungünstig gelagerte, spät behandelte Fälle tödlich, während 99 Fälle, darunter sehr schwere Infektionen, prompt ausheilten. Wichtig soll sein die rasche und häufige Zufuhr kleiner Antigen Dosen und ihre Injektion in kräftiges Muskelgewebe. Die Dosierung der Vaccine erfolgt nach Normallösen, die Gewinnung einer ausreichenden Vaccine setzt eine genaue mikroskopische Sputumanalyse voraus, um bei der Herstellung alle in Betracht kommenden Krankheitserreger genügend zu berücksichtigen. Auch MALONE berichtet über sehr günstige Ergebnisse bei Pneumonien nach Frühbehandlung mit Pneumokokkenvaccine, die er durch Verarbeitung der in der Bauchhöhle von Kaninchen nach Infektion mit Pneumoniesputum vorhandenen Flüssigkeit gewann. Beobachtungen von MINET, DOPTER und GILETT zeigen gleichsinnige erfolgreiche Versuche mit der Autovaccine, die scheinbar besonders auch bei Grippepneumonien, wie bereits früher BAERTHLEIN gezeigt hat, das Krankheitsbild günstig beeinflusst.

Im wesentlichen liegen ja die Schwierigkeiten der Vaccinetherapie in dem Umstand begründet, daß sie ganz früh einsetzen muß, möglichst nach DICK am ersten Tage der Erkrankung, wenn sie vollen Erfolg haben soll. An den späteren Tagen ist die Wirkung erheblich unsicherer. DICK hat bei diesem Vorgehen so guten Erfolg gehabt, daß er es für richtig hält, grundsätzlich jeden Pneumoniefall, ja sogar jeden Fall einer zweifelhaften „Influenza“ unverzüglich mit Pneumokokkenvaccine zu behandeln. Bei dieser Therapie bleibt es aber wünschenswert, die Blutkultur zur Diagnose in möglichst weitem Umfange heranzuziehen. Ist sie, frühzeitig angestellt, positiv, so ist sofort auf alle Fälle eine Autovaccine herzustellen. Die gewöhnliche Pneumokokkenvaccine ist unmittelbar nach der Blutentnahme (zur Kultur) in jedem Falle einzuspritzen. Die Autovaccine wird dann gegeben, wenn die Krankheit nicht zurückgeht; auch Pneumokokkenserum kann inzwischen benutzt werden. Da die Frühfälle naturgemäß fast nur der Praktiker zu Gesicht bekommt, ist es notwendig, ihn mit dem Nutzen von früher Blutkultur und Impfstoffbehandlung bekannt zu machen.

Sehr sorgfältig durchuntersucht ist ein größeres Pneumoniematerial von LAMBERT. 221 Pneumonien wurden mit einer Mischvaccine, weitere Kranke

mit Pneumokokkenantikörpern und -Serum behandelt, während gleichzeitig 286 Kontrollfälle ohne jede spezifische Therapie blieben. Benutzt wurde eine auf rein chemischem Wege, ohne Hitze sterilisierte Mischvaccine mit je 200 000 000 des Influenzabacillus, des *Mikrococcus catarrhalis*, des *Staphylococcus aureus* und *albus* und mit je 100 000 000 des Pneumo- und *Streptococcus*. So wurden im ganzen 160 verschiedene Bakterienstämme, darunter 40 der vier verschiedenen Pneumokokkentypen, verwendet. Die Dosierung war 1—2 ccm alle 6 Stunden intramuskulär. Die Sterblichkeit sank von 37% bei den Kontrollfällen auf 19% bei den Vaccinebehandelten. Bei den letzteren war die Letalität um so geringer, je früher die Behandlung einsetzte, unabhängig vom Typus des Erregers. Klinisch bewirkte die Vaccine weniger eine Abkürzung, als eine Milderung der Krankheit. Jede anaphylaktische Reaktion und Einschränkung der Wirkung auf einen besonderen Pneumokokkentypus fehlte. Hauptbedingungen für gute Resultate sind frühe Anwendung in genügender und oft wiederholter Dosis. KOUN und RAFIDISON betonen für die von ihnen verwendete polyvalente Vaccine aus dem Institut Pasteur, die 8 Milliarden Keime in 1 ccm enthielt, im Gegensatz zu LAMBERT auch eine deutliche Abkürzung des Krankheitsverlaufes der Pneumonie. An 25 Fällen zeigen sie die glänzende Wirkung dieser Einspritzungen. Meist wurden 2 Einspritzungen zu 1 und 2 ccm gegeben. Polyvalente Vaccine und Autovaccine verwendeten GATÉ und GARDÈRE, die zugleich über 4 günstig verlaufene Fälle berichten.

Die Herstellung ihrer Autovaccine war die folgende: Gewaschene Sputumflöckchen wurden in die TRUCHE-COTONI-Bouillon übertragen, 18 Stunden lang bei 37° bebrütet, die Kultur dann zentrifugiert, mit Kochsalzlösung ausgewaschen, abermals zentrifugiert und so verteilt, daß in 1 ccm 4 Milliarden Keime enthalten sind. Die Keime werden durch 60 Minuten lang dauerndes Erhitzen auf 80° C abgetötet. Zur Kontrolle der Sterilität wurden 2 ccm in ein Bouillonröhrchen überführt, nach 24stündigem Bebrüten kann dann mit der Behandlung begonnen werden, falls in dieser Zeit kein Wachstum festzustellen war.

Bis zur Fertigstellung der Autovaccine wurde den Patienten täglich in steigenden Dosen von 0,5—2,0 ccm eine Standardvaccine injiziert, die Keime aller 4 Pneumokokkentypen enthielt. Nach Fertigstellung der Autovaccine wurde mit der Injektion der letzteren fortgefahren.

Für die Behandlung der Bronchopneumonie wird von GRENET, sowie von LESSNE, MARQUÉZY, HÉRAUX und STIEFFEL die Vaccinetherapie als sehr vielversprechend angegeben. Mit gleichem Erfolg wurden von GRENET die sog. Stammvaccine, Jodvaccine, antipyogene Vaccine und vor allem die WEILL-DUFOURTSche Vaccine ($\frac{1}{3}$ *Enterococcus*, $\frac{1}{3}$ *Pneumococcus*, $\frac{1}{3}$ *Tetragenus* und *Staphylococcus* bei gänzlichem Ausschluß von Streptokokken) und die stark polyvalente DUCHONSche Lysovaccine (Kultur der Mikroben in Gegenwart des *Pyocyaneus*; sie enthält *Diphtheriebacillen*, *Strepto-*, *Pneumokokken*, *M. catarrhalis* und *Colibacillen*). Die größten und günstigsten Statistiken dieses Berichtes betreffen die 2 letzten Vaccinearten. Allem Anschein nach soll es sich um eine spezifische Wirkung der Impfstoffe handeln. Nach Ansicht GRENETS hat die Vaccinetherapie zweifellos die allgemeine Prognose der Kinder-Bronchopneumonien verbessert. Die von LESSNE, MARQUÉZY, HÉRAUX und STIEFFEL mitgeteilte vergleichende Statistik der klinischen und der modernen Behandlungsmethode, der Sero- und besonders der Vaccinetherapie, im Hospital Trouseau spricht zugunsten der letzteren, die einen wirklichen therapeutischen Fortschritt bedeutet, trotzdem ihre Wirkungsweise noch unbekannt und ihre

Spezifität noch bestritten ist. Die Letalität wurde von 82% mit der klassischen Methode (222 Fälle) auf 59% mit der Vaccinetherapie (187 Fälle) herabgedrückt, gleichgültig, ob die Jod-, die Lysat- oder die Vaccine von WEILL-DUFOUT benutzt wurde. Bei der Bronchopneumonie mit klinischer Diphtherie brachte eine Kombination der Vaccinetherapie mit hohen Diphtherieserumdosen eine Herabsetzung der Letalität von 82 auf 28%. Kritisch setzt sich WYNN mit der Vaccinetherapie auseinander. Seiner Ansicht nach scheitert eine allgemeinere Anwendung der Vaccinetherapie bei der Pneumonie vorläufig noch an der Furcht vor gefährlichen Reaktionen. Reaktionen können jedoch nur bei sensibilisierten Menschen vorkommen: Eine Sensibilisierung kommt durch die Anwesenheit spezifischer Antikörper zustande, die bei allen chronischen Infektionen vorhanden sind, bei akuten hingegen erst nach einer gewissen Zeit erscheinen. In diesem Intervall ist aber eine Reaktion unmöglich. Bei der Pneumonie erscheinen die ersten Antikörper etwa am 4. Tage, der Anstieg ihrer Kurve erfolgt anfangs langsam, dann schnell und übersteigt am Ende der Woche die „Intoxikationskurve“. Therapeutisch handelt es sich darum, einen möglichst frühen Anstieg der Antikörper zu erzeugen, bevor die Toxine ihre deletäre Wirkung entfalten können. Die erste Wirkung der Vaccine scheint unspezifisch zu sein, da so rasch spezifische Antikörper nicht entstehen. WYNN verwendet eine Stammvaccine von primären, weniger als 24 Stunden alten Kulturen (bei Erwachsenen 100 000 000, bei Kindern 25—50 000 000). Bei der Mischinfektion der Bronchopneumonie benutzt er eine Vaccine von je 100 000 000 Pneumokokken, Streptokokken und Influenzabacillen. Es ist ein sehr schneller Temperaturabfall nach Injektionen am 1. und 2., ein allmählicher nach Injektionen am 3. Tage zu beobachten. In letzterem Falle sind meistens wiederholte Injektionen erforderlich. Von 49 von 100 Kranken, die in den ersten 3 Tagen den Impfstoff erhielten, wurde nur ein Todesfall beobachtet, von den weiteren 51, die nach dem 3. Tage Vaccine erhielten, starben jedoch 12. AIDIN verwendete zur Pneumoniebehandlung bei Kindern das kombinierte Pneumokokkenimmunogen (Parke, Davis & Co.), das einen Extrakt darstellt der drei Pneumokokkentypen, sowie hämolytischen und nichthämolytischen Streptokokken. Dieser Extrakt wird subcutan injiziert (Beginn mit 0,3—0,6 g, je nach dem Alter, jeden 2. Tag Steigerung der Dosis). Die Letalität bei Kindern unter 2 Jahren betrug 37,5%, bei älteren Kindern 0% bei der Antigenbehandlung der Pneumonie, während die Vergleichszahlen ohne Immunogenbehandlung 61,2 bzw. 19% waren.

Schließlich berichtet noch SUTTON in einer vorläufigen Mitteilung über die Vaccinetherapie der Pneumonie. Mit einer polyvalenten Vaccine, die aus 200 Millionen Influenzabacillen, je 100 Millionen Pneumokokken und Streptokokken, sowie je 200 Millionen Mikrocooccus catarrhalis, sowie goldgelben und weißen Staphylokokken in 1 ccm (hitzeabgetötet) bestand, wurden bei insgesamt 381 Fällen therapeutische Versuche an Pneumoniern ausgeführt, während 459 „unbehandelte“ Fälle als Kontrollen dienten. Die folgende kurze Tabelle 23 möge einen Überblick der Erfolge der Vaccinetherapie bei den SUTTONSchen Versuchen (S. 228) geben.

Diese, das gesamte Material von SUTTON umfassende Tabelle 23, zeigt die erzielten Erfolge, die besonders gut waren, wenn die Behandlung mit der Vaccine in den ersten drei Tagen nach Ausbruch der Krankheit begonnen wurde. Die Erfolge sind ähnlich, wie sie die spezifische Serumbehandlung mit dem Typus

Tabelle 23.

Behandlung der Fälle	„Vaccinefälle“		„Kontrollfälle“	
	insgesamt	gestorben = %	insgesamt	gestorben = %
Während der ersten 48 Stunden nach Krankheitsbeginn . . .	76	6 = 7,8%	101	48 = 47,5%
Während der ersten 72 Stunden nach Krankheitsbeginn . . .	122	14 = 11,6%	171	72 = 42,1%
Alle behandelten Fälle	381	92 = 24,1%	459	177 = 38,5%

I-Serum bei Typus I-Pneumonien aufzuweisen hat. Hierbei ist aber zu berücksichtigen, daß bei der Vaccinetherapie keinerlei Reaktionen beobachtet werden, die der Vaccineinjektion zuzuschreiben wären. Es sei noch erwähnt, daß die Zusammensetzung des Materials darum als absolut einwandfrei zu bezeichnen ist, weil diese therapeutischen Versuche in dem Cook County-Hospital in Chicago durchgeführt werden konnten, in dem die innere Klinik in zwei Abteilungen getrennt ist, von denen über Jahre hindurch die eine stets die spezifische, die andere die unspezifische Therapie durchführte. Dieses Material sei noch aus der oben aufgeführten Tabelle 23 herausgenommen, da in jener auch frühere und spätere mit Vaccine behandelte Pneumoniefälle enthalten sind. Die folgende Zusammenstellung 24 zeigt dann ein noch klareres Bild der Vaccinebehandlung bei 128 Fällen gegenüber 148 Kontrollfällen:

Tabelle 24.

Behandlung der Fälle	„Vaccinefälle“		„Kontrollfälle“	
	insgesamt	gestorben = %	insgesamt	gestorben = %
Während der ersten 48 Stunden	16	1 = 6,2%	24	16 = 66,6%
Während der ersten 72 Stunden	32	5 = 15,0%	43	26 = 60,0%
Nach 72 Stunden	76	27 = 35,0%	81	30 = 37,0%
Alle behandelten Fälle (ausge- nommen die während der ersten 24 Stunden gestorbenen Fälle)	108	32 = 29,0%	124	56 = 45,0%
Alle behandelten Fälle	128	49 = 39,2%	148	80 = 61,2%

Hier wird die Überlegenheit der in den ersten 48 Stunden mit Vaccine behandelten Fälle gegenüber den Kontrollfällen sehr deutlich, während sich bei den später behandelten Fällen kaum Unterschiede gegenüber den Kontrollfälle finden lassen. (Für unsere deutschen Verhältnisse ist die zum Teil geradezu erschreckend hohe Letalität bei den „Kontrollfällen“ auffällig, für die ich keine Erklärung in der Literatur zu finden vermochte.)

Vorstehend sind die Berichte aus allen Teilen der Welt über die bisherigen Ergebnisse der Vaccinetherapie bei Pneumonien der verschiedenen Lebensalter kurz zur Darstellung gebracht worden. *Es ist nicht zu bezweifeln, daß deutliche Erfolge in der Behandlung der Pneumonien mit der Vaccinetherapie zu*

erreichen sind. Wenn wir berücksichtigen, daß exakte wissenschaftliche Grundlagen für diese Therapie noch fehlen, dann sind die bis heute schon erreichten Erfolge als überraschend und beträchtlich zu bezeichnen. Sollte es gelingen, dieser Therapie die wissenschaftlichen Grundlagen zu schaffen, sollte es gelingen, durch den Nachweis exakter immunbiologischer Grundlagen eine Vereinheitlichung der Herstellung der Vaccine und ihrer Dosierung, sowie möglichst Spezifität zu erreichen, *dann ist meines Erachtens die Vaccinetherapie auch in Deutschland zur allgemeinen Einführung zu bringen, zum mindesten müssen auch wir uns mit dieser Frage beschäftigen, um zu einem eigenen Urteil zu gelangen.* Die Vaccinetherapie könnte vielleicht bis zum Vorliegen einer exakten Typendiagnose Verwendung finden, darüber hinaus aber vor allem bei jenen Fällen, bei denen eine Typdiagnose überhaupt unmöglich ist, speziell also bei den Pneumonien des frühen Kindesalters.

B. Die Serumtherapie der Pneumonie.

Die ersten Versuche und die wissenschaftlichen Grundlagen der Serumtherapie der Pneumonie verdanken wir G. und F. KLEMPERER, MENNES, NEUFELD und HÄNDEL, sowie späterhin vor allem den amerikanischen Forschern, die die heute im wesentlichen geltenden praktischen Grundlagen geschaffen haben. Wegen der Bedeutung der Serumtherapie für die Behandlung der Pneumonie können wir uns nicht darauf beschränken, die Erfolge dieser spezifischen Behandlung in den verschiedensten Kliniken zu beschreiben, sondern wir müssen die wissenschaftlichen und praktischen Grundlagen dieser Therapie in den Rahmen unserer Ausführungen mit einbeziehen. Darum werden nacheinander zu besprechen sein die verschiedenen Methoden der Serumgewinnung, die Wertbestimmung der therapeutischen Sera, die therapeutische Anwendung der Sera und die Ergebnisse der Serumtherapie.

1. Die Technik der Serumherstellung und die Gewinnung der Antikörperlösungen.

Die ersten Versuche zur Gewinnung von Pneumokokkenheilseren gehen auf G. und F. KLEMPERER, MENNES, sowie NEUFELD und HÄNDEL zurück. NEUFELD und HÄNDEL erhielten die hochwertigsten Heilsera bei ausschließlicher Benutzung hochvirulenter Stämme, und zwar der aus Bouillonkulturen ausgeschleuderten Kokken. Zunächst wurden einmal in großer Menge diese hitzeabgetöteten Keime intravenös injiziert, dann wurden nur noch lebende Pneumokokken in schnell steigenden Dosen teils subcutan, meist aber intravenös eingespritzt. In Übereinstimmung mit WADSWORTH wurden später mit etwa ebensogutem Erfolg auch große Mengen (bis zu 350 ccm) nichtzentrifugierter Bouillonkulturen intravenös injiziert. COLE und MOORE verwendeten für die Gewinnung von Pneumokokkenserum bei Kaninchen und Pferden stets die aus 12—15stündigen Bouillonkulturen (ohne Serum- oder Zuckergehalt) ausgeschleuderten, für Mäuse hochvirulenten Kokken. Die besten Resultate erhielten sie bei Kaninchen und Pferden, wenn sie 7 Tage hintereinander täglich bei 56° abgetötete Kokken intravenös einspritzten (bei Kaninchen täglich entsprechend 1—2 ccm Bouillonkultur, bei Pferden täglich den Bodensatz von 50 ccm abgetöteter Kulturen); sie wiederholten nach 7tägiger Pause dieselbe Behandlung.

Bei Kaninchen wurde die gleiche Serie von Injektionen zweimal wiederholt, gelegentlich wurde sogar die Behandlung mit lebender Kultur fortgesetzt. Bei Pferden wurde nach 7tägiger Pause dieselbe Behandlung nochmals vorgenommen und nach 8—10 Tagen mit intravenösen Injektionen lebender Kulturen fortgefahren, die, beginnend mit 2,5 ccm, in steigenden, bei nicht zu starker Reaktion verdoppelten Dosen bis 200, ja bis zu 400 ccm in der Weise gegeben wurden, daß immer 3 Tage hintereinander injiziert, dann pausiert und das Serum geprüft wurde. Die endgültige Blutentnahme erfolgte 10 Tage nach der letzten Einspritzung. In Übereinstimmung mit NEUFELD und HÄNDEL verlangen auch COLE und MOORE, daß 0,2 Serum eine erwachsene Maus gegen mindestens 0,1 Kultur schützen müssen. Im Prinzip gelten die vorstehenden technischen Ausführungen für die Herstellung aller typenspezifischen Heilsera, wenn auch im allgemeinen die Herstellung am leichtesten bei den I-Seren gelingt.

Die Schutzkraft des Antipneumokokkenserums ist zum großen Teil an ein wasserunlösliches Globulin gebunden, das in einer Verdünnung von 1 : 10 in Wasser oder in Wasser mit einem Zusatz von verschiedenen organischen Säuren bei einem P_h von 5,5—7,8 ausgefällt wird. G. und F. KLEMPERER führten im Gegensatz zu dieser Auffassung die Wirkung ihres Antipneumokokkenserums auf Antitoxine zurück. MENNES und neuerdings WADSWORTH nehmen wieder an, daß das Immunerum neben antiinfektiösen auch antitoxische Immunkörper enthält. Darum geht WADSWORTH bei der Herstellung seines Serums so vor, daß für die Immunisierung der Pferde Pneumokokkenkulturen (nicht ausgeschleuderte) benutzt werden. Die Sera sollen in der Dosis von 0,2 ccm nicht nur gegen 0,1, sondern gegen 0,4—0,5 Kultur im Mäuseversuch schützen. Die Verwendung derart höherer Kultur Dosen läßt auf die Wirksamkeit von Antitoxinen schließen. Die Bedeutung der Toxine und Antitoxine in der Pneumokokkenforschung hat in neuester Zeit wichtige Anregungen erfahren. (Die ältere Literatur findet sich bei NEUFELD und SCHNITZER, worauf verwiesen sei.) Es gelang LARSON, durch Injektion von mit Natriumricinoleat behandelten Pneumokokken ein Antipneumokokkenserum herzustellen, das, ungeachtet seines nur wenig hohen Schutzkörpertiters, die Intoxikationssymptome in einem großen Prozentsatz von Pneumoniefällen zum Verschwinden zu bringen vermag. Bei gewissen Tieren lassen sich durch intraperitoneale Einspritzung von Pneumokokkenkulturfiltraten die klinischen und pathologisch-anatomischen Symptome der Pneumonie hervorrufen. Die Lungenveränderungen können nach Untersuchungen von OLSON durch „Larsonserum“ wie auch durch Serum von mit Pneumokokkenfiltrat behandelten Tieren unterdrückt werden. Damit wäre für den Pneumococcus ein spezifisches Toxin nachgewiesen, und „Larsonserum“, wie das durch Injektion von Toxin erzeugte Serum, wären antitoxisch. Übrigens nehmen auch v. GUTFELD und NASSAU an, daß Pneumokokkenaufschwemmungen und ihre Autolysate „toxinähnliche Stoffe“ enthalten (nach Untersuchungen mit intracutanen Reaktionen bei Kindern). PARKER und PAPPENHEIMER stellten unter anaeroben Bedingungen Pneumokokkenautolysate her, die in Mengen von 0,2 ccm intratracheal injiziert für Meerschweinchen hoch toxisch waren. Etwa ein Drittel der Tiere stirbt im Shock nach wenigen Stunden. Bei den länger als 18 Stunden überlebenden Tieren finden sich ausgedehnte pneumonische Herde. Die mit derartigen Autolysaten von PARKER hergestellten Sera haben sich bisher nicht im Tierversuch

bewährt. Die für die Toxinwirkung charakteristischen Lungenveränderungen bei der weißen Maus nach intraperitonealer Injektion von tödlichen oder beinahe tödlichen Dosen von Pneumokokkentoxyin werden durch Pneumokokkenantitoxin unterdrückt. Durch Kulturfiltrate anderer Bakterien werden diese Lungenveränderungen und auch Kaninchenhautreaktionen nicht hervorgerufen. Da sich nach OLSON eine spezifische Toxizität schon im Filtrat 8stündiger Kulturen zeigt, muß es sich um ein Ektotoxin handeln. Der höchste Grad der Toxizität wird nach 24stündiger Bebrütung erreicht. Bei einer Kultur betrug er 300 000 Kaninchenhautreaktionsdosen pro Kubikzentimeter. Das Toxin ist verhältnismäßig thermostabil. Durch Toxininjektionen konnten Mäuse gegen 1000—10 000 letale Dosen virulenter Pneumokokken geschützt werden, ohne Rücksicht auf den Pneumokokkentypus. CLOWES, JAMESON und OLSON prüften vergleichend die Erzeugung von Pneumokokkenantitoxinen nach den Verfahren von DOCHEZ, LARSON sowie OLSON. Das OLSONsche Verfahren der subcutanen Injektion steigender Toxindosen lieferte bei Kaninchen, Schafen oder Pferden die ausgiebigsten Antitoxinmengen. Die pathologischen Veränderungen in den größeren Tieren gleichen den für kleine Versuchstiere beschriebenen. Das Antitoxin ist vor therapeutischer Anwendung bei menschlichen Pneumonien den folgenden Prüfungen zu unterwerfen: 1. Prüfung seines Neutralisationsvermögens für Toxin mittels der Kaninchenhautreaktion. 2. Die Mäuselungenprobe, bei der die Beeinflussung der Lungenveränderungen ein genauerer Index für den therapeutischen Wert ist, als die Neutralisation bei der Hautprobe. Die Gemische von Toxin und fallenden Antitoxinmengen werden vor der intraperitonealen Injektion $1\frac{1}{2}$ —2 Stunden bei 37° gehalten. 3. Die pharmakologische Respirationsprobe an Hunden: 24stündiges Stehenlassen der Gemische bei 37°, dann intravenöse Injektion. Es wird die Verdünnung bestimmt, in welcher das Antitoxin die durch eine bestimmte Menge Toxin verursachte respiratorische Depression nicht mehr verhindert. 4. Auch die Ausflockungsreaktion nach POWELL kann zur Wertbestimmung mit verwandt werden. 5. Das antitoxische Serum wird an einer Anzahl Kaninchen hinsichtlich seiner Wirkung auf die Körpertemperatur geprüft, um etwa vorhandene fieberfrostbewirkende Stoffe nachzuweisen. Die Pneumokokkentoxyine und Antitoxine scheinen nicht typenspezifisch zu sein. Das Antitoxin, das durch Entfernung der Serumproteine sehr stark konzentriert werden kann, wird in der Praxis am besten in 20—100facher Konzentration verwandt. Gereinigtes Antitoxin scheint keine Serumkrankheit hervorzurufen.

Auch PARKER vermochte aus Pneumokokken ein Toxin herzustellen, das in ihren Versuchen bei Meerschweinchen intracutan injiziert in kurzer Zeit eine lebhaft entzündliche, zur Nekrose führende Reaktion hervorruft. Zur Gewinnung des Giftes wurden abzentrifugierte Pneumokokkensedimente in wenig Bouillon unter Vaselineverschluß bei 22—24° 6—8 Tage der Autolyse überlassen. Nach Kühlung wird die Flüssigkeit durch Berkefeldfilter filtriert. Das Filtrat muß weiterhin in Kälte und unter Vaselineverschluß aufbewahrt werden. Durch Pneumokokkenserum wird dieses Toxin neutralisiert, und zwar auch durch das Serum eines anderen Typus. Das Toxin ist also nur art-, nicht typenspezifisch. In weiteren Versuchen von PARKER mit MCCOY konnte gezeigt werden, daß Serum von Pferden, die mit steigenden Mengen des soeben beschriebenen „Pneumotoxins“ immunisiert waren, in vitro stark neutralisierend

auf das Toxin wirkt. 1 ccm neutralisiert bis 20 000 tödliche Meerschweinchen-dosen. Dagegen zeigt gewöhnliches Antipneumokokkenserum keine antitoxische Wirkung gegenüber dem Toxin. *Die Weiterführung dieser Versuche über Pneumokokkentoxine und Antitoxine dürfte noch erhöhte Bedeutung für die spezifische Therapie der Pneumonien gewinnen.* Auch die klinische Beobachtung zeigt ja die Bedeutung der toxischen Komponente, sehen wir doch, daß die für einen Heilerfolg notwendige Serummenge progressiv mit dem Fortschreiten der Infektion steigt. Dies erklärt sich vielleicht durch die Anhäufung einer toxischen oder einer dem Serum entgegenwirkenden Substanz.

Neben diesen beiden Methoden der Serumherstellung der ersten, der klassischen Methode, sowie der zweiten, noch im Ausbau befindlichen antitoxischen Serumgewinnung kommt als dritte Methode das sog. „Anreicherungsverfahren“ von FELTON in Betracht. Aus Pneumokokkenserum läßt sich durch Ausfällen und Dialyse ein Konzentrat gewinnen, das die schützenden Substanzen fast vollständig enthält. Diese Methode ist ausführlich bei FELTON (3) beschrieben worden, worauf verwiesen sei. Eine andere neue Beschreibung des Herstellungsprozesses ist von FELTON, CECIL und SUTLIFF wie folgt mitgeteilt worden: Ein Liter Serum wird in 15 Litern gekühlten destillierten Wassers aufgenommen; über Nacht setzt sich im Eisschrank ein starker Niederschlag ab. Die überstehende Flüssigkeit wird abgehebert, während der flockige Niederschlag mit dem gleichen Volumen gekühlten destillierten Wassers erneut gewaschen wird. Auch diese Suspension wird sich für weitere 24 Stunden im Eisschrank überlassen. Die überstehende Flüssigkeit wird erneut abgehebert, das weiße Sediment wird durch Zentrifugieren gesammelt. Nach Zusatz von Kochsalzlösung wird die Suspension bis zum Erhalt einer klaren Lösung durch Berkefeldfilter filtriert. Man erhält ein Filtrat von hellglänzender opaleszierender Farbe, frei von jedem Sediment. Auf diesem Wege einer etwa 10—20fachen Verdünnung des Serums mit destilliertem Wasser, dünner Säurelösung oder n/200 bis n/400 Phosphatpufferlösung gelingt es, die Antikörper als massigen Niederschlag auszufällen. Die Erfolge der Therapie mit derart konzentrierten Seren waren überraschend gut, was nicht wundernimmt, da dieses Serum den Vorteil hat, „Schutzkörper in beträchtlich angereicherter Form zu enthalten“ und da es nach CECIL und PLUMMER praktisch frei von „chillproducing“ Substanzen ist. Bei der Bewertung der therapeutischen Wirkung dieses Serums muß aber stets der Titer des Serums angegeben sein, da es weder bei einem Typus, noch weniger aber bei verschiedenen Typen gelingt, Sera gleichen Gehalts an Antikörpern herzustellen.

Ein vierter Weg ist von HUNTOON beschritten worden. In Fortführung der Untersuchungen von AVERY, der die Antikörper aus Immunsereen durch Sättigung mit 38% Ammonsulfat ausgefällt hatte, und von GAY und CHICKERING, die die Antikörper durch gelöste Pneumokokkensenstanzen präcipitiert und in warmer Sodalösung wieder abgespalten hatten, absorbierte HUNTOON mit lebenden homologen Pneumokokken die Antikörper aus I-, II- und III-Immunsereen. Die Technik der Herstellung ist im einzelnen die folgende: Pneumokokkenserum gegen die Typen I, II oder III wird mit den entsprechenden homologen Pneumokokken versetzt und in Eis gehalten, die Bakterien werden dann durch dreimaliges Waschen mit eiskalter Salzlösung und durch Zentrifugieren entfernt, während das Serum in Salzlösung aufgeschwemmt und mit Alkali

versetzt wird. Nach 12 Stunden wird die leicht opaleszierende Flüssigkeit abzentrifugiert, die die Pneumokokkenagglutinine und -schutzkörper enthält. Durch verschiedene Prozeduren, durch Aufbewahren bei niedriger Temperatur, Änderungen der Wasserstoffionenkonzentration läßt sich der größte Teil der in der Lösung enthaltenen Proteine entfernen, ohne den Antikörpergehalt zu beeinflussen. Nach einer letzten Klärung und Sterilisierung durch Berkefeldfiltration ist die Lösung fertig. Diese klare Lösung übt alle Antikörperwirkungen des Originalserums aus. Sie enthält aber keine größeren Serummengen, wie sich durch Sensibilisierungsversuche an Meerschweinchen nachweisen ließ. Auch traten bei Behandlung von über 800 Fällen von Pneumonie in keinem Falle Erscheinungen einer Serumkrankheit oder Anaphylaxie auf, auch nicht bei Personen, die als sensitiv gegenüber Pferdeserum bekannt waren. Es konnten wirksame Lösungen hergestellt werden, die keine der bekannten chemischen Proteinreaktionen mehr gaben, trotzdem aber Antikörperwirkung besaßen. Die Antikörper selbst erwiesen sich deletären Einflüssen gegenüber widerstandsfähiger als die des Originalserums. Nach zunächst unerfreulichen Beobachtungen bei der therapeutischen Anwendung dieser Antikörperlösungen beim Menschen gelang die Herstellung von Lösungen, die keine Shockwirkung bei intravenöser Einverleibung auslösten (aber nur bei Ausführung aller zur Herstellung der Lösungen notwendigen Manipulationen bei Eistemperatur!). Ferner gelang eine Konzentrierung der Antikörperlösungen bis zur 40fachen Wirkungskraft. Die Herstellung noch stärker wirksamer Konzentrationen steht zu hoffen. Die HUNTOONSche Lösung hat sich bisher bei subcutaner Einverleibung bei menschlichen Pneumonien, sowie, intravenös gegeben, auch bei experimenteller Affenpneumonie nach CECIL und STEFFEN durchaus bewährt. Kürzlich erschien jedoch wieder eine Arbeit von CECIL mit PLUMMER, die den konzentrierten Seren entschieden den Vorzug geben und auf unangenehme Krankheitszustände bei der Verwendung der HUNTOONSchen Lösungen hinweisen.

Auf die neueren Arbeiten über die chemische Struktur der Pneumokokkenantigene, die auch in diesem Zusammenhang interessieren würden, besonders von AVERY und HEIDELBERGER sowie von SCHIEMANN und CASPER, SCHIEMANN, LOEWENTHAL und HACKENTHAL, ferner durch PERLZWEIG, PERLZWEIG und STEFFEN und neuerdings J. F. ENDERS, sowie TILLET, GOEBEL und AVERY kann leider aus raumtechnischen Gründen trotz ihrer hohen wissenschaftlichen Bedeutung nicht näher eingegangen werden. Auch würde durch die Darstellung dieser Untersuchungen der Rahmen dieser Arbeit zu sehr überschritten werden. Es müßte die Aufgabe einer besonderen Monographie sein, die neueren Studien über die chemische Struktur der Pneumokokkenantigene in ihrer Bedeutung für das Pneumokokkenproblem wie auch für die allgemeine Immunbiologie zu behandeln. Ich möchte auf die erste kurz zusammenfassende Besprechung bei NEUFELD und SCHNITZER (S. 972—976) hinweisen.

Anhangsweise sei noch ein technischer Vorschlag von CURPHEY und BARUCH kurz erwähnt, die eine neuartige praktische Methode zur Immunisierung von Pferden mit Pleuraexsudaten, die typenspezifische Pneumokokken enthalten, beschrieben. Injiziert man Pferden intratracheal virulente Pneumokokken der drei fixen Typen aus Bouillonkultur, dann bildet sich ein Pleuraexsudat, das bis zu 30 Liter ansteigen kann und das die Erreger enthält. Dieses Exsudat kann im Eisschrank aufbewahrt und zur intravenösen Immunisierung von Pferden vorteilhaft verwendet werden. Bei den Typen I und II erzielt man auf diese Weise sehr gute Antisera, während die Sera beim Typ III nur schwach sind. Der Vorteil dieser neuen Methode liegt in der leichten Gewinnung des zur Immunisierung

dienenden Antigenen. Von Interesse ist besonders die Tatsache, daß die Antikörperbildung in keinem Verhältnis zu den relativ wenigen Keimen im Exsudatmaterial steht, daß also Produkte des Zellzerfalls hierbei jedenfalls beteiligt sind. Ein gewisses Interesse verdient auch der Versuch FREEDLANDERS, durch Verwendung von Extrakten aus den Organen infizierter Tiere höherwertigere Sera herzustellen. Man muß nach den bisherigen Versuchen diese Methode aber als praktisch noch ungeeignet bezeichnen.

Jüngst berichtete HILGERMANN über ein neues „Chemotherapeutisches Pneumokokkenserum“, dessen Herstellung ihm durch eine besondere Vorbehandlung von Tieren gelang. Dieses Serum soll die Eigenschaft haben, gallensaure Salze „in der für den chemotherapeutischen Effekt erforderlichen optimalen Wasserstoffionenkonzentration in sich fest zu verankern. Das taurocholsaure Natron bewahrt seine wirksame Kraft und seine optimale Wasserstoffionenkonzentration nur, wenn es in einem für das taurocholsaure Natron eingestellten Serum eingeschlossen verwandt wird. Durch die Koppelung der gallensauren Salze in ihrer optimalen Wasserstoffionenkonzentration an ein hauptsächlich auf der Bildung bakteriolytischer Immunkörper und auf physiologischen Erfahrungen aufgebautes Serum entsteht eine chemische Verbindung, welche einwandfreie chemotherapeutische Ergebnisse gibt“. Schädigungen sollen bisher bei über 100 bereits durchgeführten Injektionen in Dosen von etwa 10 ccm niemals beobachtet worden sein. Heilungen mit dieser „chemotherapeutischen Verbindung“ sind selbst bei bereits septisch verlaufenden Fällen erzielt worden. Die Untersuchungen HILGERMANNs erfordern sorgfältige tierexperimentelle und klinische Überprüfung; ob dieser neu eingeschlagene Weg von der erwarteten Bedeutung ist, kann nur die Nachprüfung zeigen.

2. Die Wertbestimmung der Heilsera.

Eine Reihe einschlägiger Versuche und Methoden ist bereits in dem Abschnitt II, S. 151 ff. anlässlich der Besprechung des Nachweises der Pneumokokkenantikörper beim Tier und beim Menschen behandelt worden. Über die an jener Stelle behandelten Fragen hinaus verdient eine Reihe neuer oder besonders gut ausgebauter älterer Methoden noch besondere Erwähnung.

Was speziell die letzteren anbetrifft, so verweise ich auf die Arbeit von NEUFELD und SCHNITZER (S. 957—961).

Zuvor sei nur kurz eine Anregung von HEIDELBERGER, SIA und KENDALL erwähnt, die mit einer neuen Methode eine annähernde Bestimmung des spezifischen präcipitablen Eiweiß bei I-Antipneumokokkenserum beschreiben und zeigen konnten, daß eine enge Parallele zwischen dem spezifischen präcipitablen Eiweiß und der Menge der Mäuseschutzeinheiten besteht. Wegen ihrer Übereinstimmung, der Schnelligkeit, Sicherheit, Sparsamkeit der Methode wird ihre Anwendung an Stelle der Mäuseschutzprüfung als Grundlage für die Titration von Standardseren und zu Vergleichsuntersuchungen empfohlen. Hier wird aber wohl auch erst durch umfangreiche Nachprüfungen untersucht werden müssen, ob diese Methode die bewährten folgenden Verfahren ersetzen kann.

Zur Prüfung der Wirksamkeit des Antipneumokokkenserums im Schutz- und Heilversuch an der weißen Maus müssen die folgenden grundsätzlichen

Voraussetzungen beachtet werden. Es ist nicht richtig, einfach das Überleben oder den Tod der Versuchstiere als Kriterium zu betrachten, sondern man muß das Blut der Versuchstiere in Zwischenräumen kulturell untersuchen. Je später nach der Infektion Pneumokokken im peripheren Blut nachweisbar werden, um so länger ist auch im allgemeinen die Lebensdauer der Mäuse vom Zeitpunkt der Infektion ab gerechnet. An einer großen Anzahl von Mäusen, denen mit der 10 millionenfachen Dosis letalis minima eines hochvirulenten I-Pneumokokkenstammes gleichzeitig, aber getrennt, verschiedene Dosen (von 0,1—3,0 ccm pro 20 g Maus) eines I-Antipneumokokkenserums injiziert worden waren, konnte COVENTRY keine absoluten Unterschiede zwischen der Wirkung hoher und geringer Serumdosen finden. Durch Plattenkulturen konnte bewiesen werden, daß das Serum auch dann eine gewisse baktericide oder entwicklungshemmende Wirkung auf Pneumokokken ausübt, wenn die Lebensdauer der Versuchstiere von der Infektion ab gerechnet keine längere war als die der unbehandelten Kontrollen. Die gleichen Resultate werden erzielt, wenn konzentrierte Antikörper nach FELTON an Stelle des gewöhnlichen Pneumokokkenserums verwandt wurden. Bei Infektion mit großen Keimmengen ist die therapeutische Wirkung des Heilserums, gleichgültig, ob man große oder kleine Mengen nimmt, inkonstant; bei Infektion mit geringeren Keimzahlen bis zur 1 millionenfachen Dosis letalis minima entfaltet das Serum in jedem Falle, unabhängig von der Größe der Serumdosis, volle Heilwirkung. Auffällig und besonders interessant ist nach PARISH der Befund, daß direkte Beziehungen zwischen Agglutinationstiter und schützender Kraft eines Serums nicht bestehen. Seren verschiedener Herkunft und der Angabe von 1500, 4000 und 10 000 Einheiten erwiesen sich nach der „Völkerbundsmethode“ als gleichwertig, während ein nach FELTON hergestelltes konzentriertes Serum 6,6fach wirksamer war als das Standardserum. Hier sind Fehlerquellen und Fehlermöglichkeiten vorhanden, die nach meiner Ansicht noch einer genaueren Analyse bedürfen.

Die näheren Untersuchungen über die Auswirkung verschiedener Pneumokokkenserum ergaben immer wieder, daß der Heilwert beim Kaninchen der Wirkung im Mäuseschutzversuch nicht streng parallel geht. Nach GOODNER stellt die Auswirkung der Sera mit der intracutanen Pneumokokkeninfektion am Kaninchen eine einfache Methode zur Bestimmung gerade der Wirkung dar, die die Sera beim Menschen ausüben sollen. Die Wirkung der Pneumokokkenserum trägt auch bei diesem Versuch durchaus spezifischen Charakter. Normales Pferdeserum und selbst Typhusvaccine bringen zwar auch vorübergehend die Pneumokokken aus der Blutbahn zum Verschwinden. Normales Kaninchen serum hat diese Wirkung aber nicht, Kaninchenimmenserum wirkt allein heilend. Kaninchen, die sich von der intracutanen Infektion spontan erholen, zeigen eine zum Teil monatelang andauernde Immunität. Tiere, die durch heterologes Immenserum geheilt wurden, erweisen sich nach dem Verschwinden der passiven Immunität als nicht mehr geschützt. Dahingegen zeigen mit homologem Immenserum geheilte Kaninchen eine ähnliche aktive Immunität wie die ohne Serumbehandlung genesenen.

Der Wert eines Antipneumokokkenserums wird bekanntlich auf Grund seiner Eigenschaft, Mäuse gegen eine experimentelle Pneumokokkeninfektion zu schützen, beurteilt. Eine Reihe von Methoden, die sich im Laboratoriumsbetrieb durchaus

bewährt haben, sind bereits bei der Besprechung des Antikörpernachweises (S. 151ff.) beschrieben worden. Hier sei nur noch ausdrücklich erwähnt, daß zum Vergleich *stets* ein Standardserum mitzuprüfen ist, um damit sofort bei der Beurteilung der Ergebnisse eine Reihe von Fehlerquellen auszuschalten (siehe auch TREVAN). Auf die Schwierigkeiten, auf die „variablen Größen im Mäusekörper“ in bezug auf die Bestimmung der Schutzwirkung macht wiederholt FELTON (5) aufmerksam. Zwei Methoden stehen uns zur *Prüfung des Schutzwertes der Antipneumokokkenserä* zur Verfügung: Die erste wurde von NEUFELD und HÄNDEL angegeben unter Verwendung gleicher Serum-mengen und wechselnder Kultur-dosen, während die zweite von LANDMANN beschrieben wurde, die eine konstante Menge von Mikroorganismen gegen wechselnde Serumverdünnungen auswertete. Die NEUFELDSchen Angaben sind längst bestätigt und in umfangreichen Untersuchungen durch die Mitarbeiter des Rockefeller-Instituts ausgebaut worden. FELTON berichtet über Untersuchungen über eine Reihe variabler Größen, die speziell in der weißen Maus als Versuchstier begründet liegen. Zunächst ist festzustellen, daß viele unregelmäßige Ergebnisse sich vermeiden lassen bei der Verwendung einer größeren Zahl von Tieren für jede Kultur-dosis. Auch bestätigt er vielfache deutsche Erfahrungen, wenn FELTON verlangt — bei Verwendung einer Kultur über längere Zeit — nur hochvirulente Stämme zu benutzen. Unter diesen Bedingungen folgen die Beziehungen zwischen verschiedenen Kultur-dosen und verschiedenen Serumverdünnungen dem Gesetz der multiplen Proportionen. Irreguläre Resultate werden nur *stets* dann erhalten, wenn man verschiedene Stämme oder denselben Stamm bei inzwischen gewechselten biologischen Eigenschaften verwendet. Für die weit auseinanderliegenden Differenzen, die in dieser Richtung bei der Verwendung verschiedener Pneumokokkenstämme gefunden wurden, dürfte die Tatsache verantwortlich gemacht werden, daß diese Stämme in 2 Eigenschaften variieren, 1. in der Virulenz und 2. in dem Vermögen, antibakterielle Immuns-substanzen zu neutralisieren. Die Bemühungen der letzten Jahre haben zum Ziel, in einwandfreier Weise eine Standardisierung der Pneumokokkenserä, sowie der Pneumokokkenantikörperlösungen zu ermöglichen. In vielen Untersuchungen hat sich die von der Hygieneorganisation des Völkerbundes (vgl. S. 153) vorgeschlagene Methode, nach der Kultur und Serum für 5 Minuten bei Zimmertemperatur gemischt gehalten und dann intraperitoneal eingespritzt werden, sehr gut bewährt. Im Gegensatz zu dieser Methode, bei der nur 0,001 ccm Kultur eingespritzt werden, schlägt PARISH 0,01 ccm einer 18stündigen Bouillonkultur als optimale Infektionsdosis vor. Zweifellos hat die „Völkerbundsmethode“ den Vorzug großer Einfachheit. — FELTON gibt die folgende, sehr viel angewandte Methode zur Standardisierung bekannt. Als Einheit gilt diejenige Menge von Serum oder Konzentrat, die gegen die eine millionenfach tödliche Dosis (eine millionfache Dosis letalis minima) einer 18stündigen Serumbouillonkultur Schutz zu verleihen in der Lage ist. Eine Dosis letalis minima besteht hierbei aus einer Bouillonmenge mit 3—10 Pneumokokken, die, intraperitoneal injiziert, eine Maus von etwa 20 g binnen 36—48 Stunden zum Erliegen bringt. Neuerdings hat das hygienische Laboratorium des Public Health Service der Vereinigten Staaten einen Minimalstandardwert für die im Lande hergestellten Seren festgesetzt, den GOODNER ausführlich veröffentlicht. Es war ja selbstverständlich, daß durch die Einführung

konzentrierterer Sera auch Methoden zur Feststellung ihres quantitativen Wertes ausgearbeitet werden mußten. Der Gang der Untersuchungsmethode ist der folgende: Möglichst frisch gezüchtete hochvirulente Pneumokokken kultiviert man in einer Hormonfleischbrühe (p_H 7,5), der geringe Mengen von sterilem und defibriertem Kaninchenblut beigelegt werden. Die Virulenz einer Kultur soll so eingestellt sein, daß 0,000 000 1 ccm oder weniger einer 18stündigen Kultur, intraperitoneal gegeben, Mäuse innerhalb 96 Stunden töten. Diese Virulenz muß für jede Serie von Serumproben genau festgelegt werden. 1350—1650 g schwere Kaninchen von gesundem Stamme, wobei Tiere von heller Farbe vorzuziehen sind, sind für diese quantitative Arbeit zu benutzen. Vor der Infektion wird die ganze Bauchhaut abgeschoren; jedes Tier, das dunkle Farbe oder Flecken aufweist, wird ausgeschieden. Nach Messung der (normalen) Rectaltemperatur wird jedem Kaninchen intradermal 0,2 ccm einer 1 : 200 verdünnten Kultur in Fleischbrühe eingeführt. Man infiziert am besten 5 bis 7 cm seitlich von der Mittellinie des Bauches. 24 Stunden nach der Impfung wird die Temperatur jedes Tieres gemessen und die Ausdehnung und der Charakter der Läsion aufgezeichnet. In typischen Fällen wird sie sich bis zur Mittellinie oder darüber hinaus ausdehnen, merklich ödematös sein und eine begrenzte Entzündungsfarbe zeigen. In allen Fällen ist die Temperatur erhöht. 24 Stunden nach der Impfung werden einer Reihe von Tieren verschiedene Mengen des Antipneumokokkenpräparats intravenös eingespritzt. Diese Injektion geschieht zweckmäßig in der Weise, daß jede Menge des Serums oder der Lösung, auf 5 ccm mit 0,8% Salzlösung verdünnt, langsam in die Randohrvene eingeführt wird. Für jedes Serum werden 2 Reihen von Kaninchen gebraucht. In der ersten wird die annähernde Größenordnung des Wertes bestimmt, in der zweiten wird das Resultat umgrenzt und die Minimalwirkungsmenge genauer festgelegt. Der Wert des Serums ist gleich der Zahl der Minimalnutzdosis pro 100 ccm des Produktes. Die Vorteile der Methode liegen in der Prüfung der therapeutischen Eigenschaften eines Serums oder einer Antikörperlösung bei einer Krankheit, die nach GOODNERS Untersuchungen Analogien mit der menschlichen Lobärpneumonie aufweist. Der Wert des Serums beruht nach dieser Methode nicht auf der Fähigkeit, ein Tier gegen eine Infektion zu schützen, er beruht vielmehr auf der Brauchbarkeit, eine schon vorhandene Infektion zu bekämpfen. Der erhaltene Zahlenwert ist in weitem Maße unabhängig von geringen Schwankungen in der Virulenz der Kultur. Die Methode ist einfach, aber doch genau genug, um den Wert des Serums zahlenmäßig ausdrücken zu können. Der Vollständigkeit halber sei noch erwähnt, daß nach Untersuchungen von ODELL die Titer der Sera durch Jahre hindurch unverändert bleiben. Die gelegentlich zu beobachtenden geringen Differenzen sind auf verschiedene Empfänglichkeit der Versuchsmäuse und auf Änderungen in der Virulenz der verwendeten Pneumokokkenstämme, nicht aber auf Titerveränderungen der Sera zu beziehen. Kürzlich machen ZOZAYA, BOYER und CLARK, die entgegen den bisherigen Ansichten die Mäuseschutzprüfung für die Standardisierung der Antipneumokokkenserum I und II für unzuverlässig halten (?), darauf aufmerksam, daß die Prüfung der spezifischen Pneumokokken-Polysaccharid-Präcipitation geeigneter wäre für die Feststellung des Vergleichswertes eines zu prüfenden zu einem standardisierten Serum. Vorläufig erscheint uns aber ihre Forderung, bevor nicht Bestätigungen durch weitere Nachprüfungen vorliegen, viel zu weitgehend.

3. Die therapeutische Anwendung der Pneumokokkenserä sowie der Pneumokokkenantikörperlösungen.

Bereits 1912 haben NEUFELD und HÄNDEL die folgenden Bedingungen für die Serumtherapie aufgestellt: 1. Intravenöse Einspritzung großer Mengen im Beginn der Erkrankung, da eine Wirkung des Serums überhaupt erst oberhalb eines gewissen „Schwellenwertes“ auftritt, der durch eine subcutane Einspritzung nicht zu erreichen sein dürfte. Um der Gefahr der Anaphylaxie zu begegnen, schlugen auch sie bereits vor, der intravenösen Injektion eine subcutane mit einer kleinen Serumdosis vorangehen zu lassen. 2. Exakte Auswertung der benutzten Sera an Mäusen. 3. Feststellung des Erregertypus in jedem zu behandelnden Falle. — Bereits sie sahen die Gefahr der Pneumonie zum großen Teil in der Generalisierung liegen und sie erhofften von der Serumtherapie, daß sie die Allgemeininfektion beeinflussen und die Entstehung neuer Herde in den Lungen verhindern könne. Wie die nachfolgenden Ausführungen zeigen werden, haben sich im großen und ganzen die von NEUFELD und HÄNDEL angegebenen Richtlinien als zutreffend herausgestellt.

Zunächst gelang nur die Herstellung hochwertiger gegen den Typus I gerichteter Antipneumokokkenserä. Die Therapie wurde in der Weise im allgemeinen in Amerika durchgeführt, daß wiederholt große Dosen, 90—100 ccm, eines als hochwertig festgestellten Serums, und zwar möglichst frühzeitig intravenös verabfolgt wurden. Je später die Behandlung einsetzt, um so größere Serumdosen müssen gegeben werden. Die Kranken des Rockefeller-Hospitals erhielten im Durchschnitt 250 ccm Serum. Als erste Erscheinung nach Beginn der Serumbehandlung tritt meist ein subjektives Gefühl der Besserung auf. Noch auffallender ist der plötzliche, durch die Krise herbeigeführte Ausgang der Krankheit. Über die Größe der Dosen gehen die Empfehlungen immer noch auseinander. Stets muß aber die Einspritzung des Serums genau kontrolliert werden. Der intravenösen Verabfolgung der großen Dosen von 50 oder 100 ccm muß eine desensibilisierende Behandlung vorangehen. WADSWORTH verteilt seine Sera mit den folgenden Empfehlungen, über die ich (etwas gekürzt) referiere: Der Injektion der ersten Heildosis sollte immer, 2—4 Stunden früher, eine subcutane Einspritzung von 0,5 ccm Serum vorangehen. Dieses Verfahren darf nur dann unterlassen werden, wenn der Patient schon völlig desensibilisiert worden ist. Die desensibilisierende Vorbehandlung muß jedesmal wiederholt werden, wenn zwischen den Dosen ein Zeitraum von 6 Tagen oder länger liegt, da sich der Patient infolge der früheren Injektionen in einem hochempfindlichen Zustand befinden mag. Man geht in der Weise vor, daß man mit einer Tuberkulinspritze intracutan 0,2 ccm eines mit steriler Salzlösung 1 : 10 verdünnten Normal- oder Immunpferdeserums injiziert. In derselben Fläche, ungefähr 1½ Zoll entfernt, wird Salzlösung in gleicher Weise eingespritzt. Die Stellen werden dann alle paar Minuten, während einer Stunde, beobachtet. Die Quadern, die sowohl von der Kontrollösung als auch von Serum erzeugt werden, verschwinden meistens schnell. Bei vorhandener Empfindlichkeit wird gewöhnlich in 5—30 Minuten eine echte urtikarielle Reaktion an der Seruminjektionsstelle bemerkbar. Das Maximum wird in etwa einer Stunde erreicht, worauf die Reaktion verblaßt und nach wenigen Stunden verschwindet. Bei positivem Reaktionsausfall oder wenn die Krankengeschichte auf eine außergewöhnliche Empfindlichkeit schließen läßt, ist nur mit großer Vorsicht vorzugehen. Die

erste Dosis von nur 0,025 ccm wird bei den nachherigen Injektionen von der 2—3fachen Menge gefolgt, bis schließlich die Dosis 1,0 ccm beträgt. Bei negativem Ausfall darf dann nach 1 Stunde eine intravenöse Injektion von 1,0 ccm erfolgen. Wird auch diese Menge Serum reaktionslos vertragen, dann darf mit der Injektion der Heildosis begonnen werden. Bei hochwertigem Serum — immer nach WADSWORTH — liegt kein Grund vor, die Dosierung, die ganz langsam erfolgen muß, von 100 ccm zu überschreiten. Bei den ersten Anzeichen respiratorischer oder Herzbeschwerden höre man sofort mit der Einspritzung auf. Gewöhnlich verursacht die Zuführung von 50—100 ccm keine Schwierigkeiten und diese Dosis sollte dann in Zwischenräumen von 8—12 Stunden wiederholt werden. Im allgemeinen genügen für die Behandlung 2—3 Serumgaben in Zwischenräumen von 12 Stunden. Einige in Heilung ausgehende Fälle haben vielfach diese Menge Serum erhalten. Die weitere Erfahrung muß noch zeigen, wie lange die Behandlung fortgesetzt werden kann.

Besonderes Interesse verdient im Anschluß hieran die Methode, die sich in der KREHLSchen Klinik in Heidelberg nach den Beobachtungen von v. VORHENSENBERG und nach eigenen Erkundigungen bewährt hat. Da sie den praktischen deutschen Verhältnissen sehr nahe kommt, sei auch sie in folgendem kurz erwähnt. Selbstverständlich setzt die Serumbehandlung eine exakte Typenbestimmung voraus, über die ja im Abschn. II, S. 145 ff. alles nähere dargelegt worden ist. Sofort, nachdem vom Patienten Sputum für den Mäuseversuch erhalten ist, wird in der KREHLSchen Klinik aus einer 5 ccm Normalpferdeserumampulle 0,3—0,5 ccm intracutan und an anderer Stelle der Rest subcutan injiziert. Sind beide Stellen in den nächsten 12 Stunden reaktionslos, dann sind Anaphylaxieerscheinungen wohl nicht mehr zu befürchten. Zuvor werden natürlich die Patienten nach früheren Seruminjektionen, nach Asthma und Neigung zu Urticaria eindringlich befragt. Entsprechend dem Ausfall dieser Proben werden bei I-Pneumonien dann meist am ersten Tage vormittags 150 ccm Serum, und wenn, wie meist, kein deutlicher Fieberabfall eintritt, am Abend dieselbe Dosis, am nächsten Tage unter gleichen Bedingungen vormittags 100 ccm und wenn nötig abends nochmals 100—150 ccm eingespritzt. Vor der ersten Seruminjektion wird die dritte Anaphylaxieprobe angesetzt, indem zunächst 1—3 ccm des Serums ganz langsam — körperwarm — intravenös injiziert werden, worauf nach einigen Minuten langem Abwarten dann weiter 50—100 ccm intravenös, der Rest intramuskulär eingespritzt wird. Die intravenöse Injektion, die mit einer 50 ccm Rekordspritze erfolgt, muß sehr langsam vor sich gehen, um eine Shockwirkung zu vermeiden. Die KREHLSche Klinik stimmt mit NEUFELD und den amerikanischen Klinikern darin überein, daß nur größere Mengen Serum, intravenös gegeben, eine volle Wirksamkeit entfalten. Derart hohe Gaben werden in Amerika ja teilweise noch überschritten, gibt man doch hier vielfach am ersten Tage bereits 250 ccm Serum intravenös und beim Ausbleiben einer vollen Wirkung an den nächsten Tagen nochmals je 200 ccm intravenös bis zu 750 und 1000 ccm Serum. (Naturgemäß haben die bisherigen Ausführungen *nur* Geltung für die bis vor kurzem allgemein geübte Therapie mit „unkonzentriertem“ Serum!)

Nach den beträchtlichen Erfahrungen, vor allem der amerikanischen Forscher, wie z. B. CECIL, ist die *Wirksamkeit der Seren gegenüber I- und II-Pneumokokken zweifelsfrei erwiesen*. Ob aber das III-Serum praktisch wertlos ist,

ist keineswegs bisher mit Sicherheit zu sagen. Es liegen, wie z. B. von v. VOITHEBERG, ausgezeichnete Heilerfolge bei III-Infektionen durch das III-Serum vor. Bei Injektionen eines IV-Serums sind wohl bisher nur wirksam die artfremden Eiweißkörper. Die Herstellung eines polyvalenten IV-Serums mit möglichst vielen Stämmen ist zu versuchen. COOPER, EDWARDS und ROSENSTEIN konnten die Gruppe IV vor kurzem in zehn Typen aufteilen (Nr. IV—XIII), mit denen sich bei Kaninchen und Pferden monovalente Sera von hoher agglutinatorischer und schützender Wirkung herstellen ließen. Die gegenseitige Schutzwirkung war gering. Inzwischen ist nach PARK und COOPER die Herstellung derartiger Sera der Typen IV bis XXVIII gelungen. In eigenen Versuchen mit den mir von PARK freundlichst zur Verfügung gestellten Serumproben dieser „Subtypen“ habe ich bisher — wider eigenes Erwarten — die meisten Stämme der Gruppe IV serologisch differenzieren können (vgl. eine spätere Veröffentlichung von GUNDEL und SCHWARZ). Eine praktische Bedeutung haben diese Versuche aber vorläufig noch nicht.

Im Zusammenhang hiermit sind noch die aus eigenen und fremden Beobachtungen resultierenden Schlußfolgerungen für die Serumtherapie vieler sog. IV-Infektionen wichtig: Alle IV-Fälle sollten mit Serum behandelt werden wegen der Möglichkeit, daß die Erreger sich im Laufe der Krankheit als Typus I- oder II-Pneumokokken erweisen. M. GUNDEL und H. LINDEN haben derartige Fälle wiederholt bei Sputumuntersuchungen finden können (vgl. S. 150). Auch ROSENBLÜTH weist kürzlich auf diese Möglichkeit hin unter Zugrundelegung seines klinisch und bakteriologisch genau durchuntersuchten Materials (viele Blutkulturen!).

Wegen der langsamen Resorption bei subcutaner Anwendung ist die intravenöse Verabfolgung unbedingt am meisten empfehlenswert. Zur ersten Injektion ist eine möglichst große Menge heranzuziehen. PARK und COOPER haben ausgedehnte Erfahrungen mit dem FELTONSchen konzentrierten Pneumonieserum sammeln können. Das FELTONSche Serum wird bekanntlich nach Einheiten bemessen, wobei eine Einheit die zehnfache Menge derjenigen minimalen Dosis beträgt, die im allgemeinen fähig ist, Mäuse gegen die 100 000fache minimale tödliche Dosis virulenter Pneumokokken zu schützen. Für die Dosierung des polyvalenten FELTONSchen Serums wird nach ihren Erfahrungen das folgende Schema empfohlen: So schnell wie möglich soll man 10 000 Einheiten Typus I- und Typus II-Antikörper geben. Solange die Temperatur hoch bleibt oder die Anwesenheit von Pneumokokken im Blute nachweisbar ist, sollten diese Injektionen alle 8—12 Stunden wiederholt werden. Ist der Typus des Erregers festgestellt, dann arbeitet man mit dem betreffenden monovalenten Serum weiter. Gehört der Erreger zu den Typen III oder IV, dann sollte man im allgemeinen nicht mehr als drei Injektionen geben. Steigt die Temperatur nach einer Zwischenpause wieder, dann fahre man mit der Serumbehandlung fort, sofern nicht der Temperaturanstieg durch eine durch andere Erreger verursachte Komplikation bedingt wird. Die Beobachtungen von BULLOWA mit der Serumbehandlung nach FELTON decken sich, wie auch die anderer Kliniker durchaus mit den soeben beschriebenen Resultaten von PARK und COOPER. Auch CECIL und SUTLIFF benutzten Antipneumokokkenserum nach der Methode FELTONS, teils nach der ähnlichen von BANZHAF. Diese letzteren, aus gewöhnlichen polyvalenten Antipneumokokkenserum (Typen I, II, III) hergestellten

konzentrierten Sera waren alle nach FELTSONS Methode standardisiert und in ihrer Wirkung im Vergleich zum gewöhnlichen Antipneumokokkenserum an Menschen und infizierten Affen erprobt. CECIL und SUTLIFF geben etwa 100 000 Einheiten, die ungefähr 100 ccm entsprechen, in den ersten 24 Stunden intravenös und dann je nach dem Krankheitsverlaufe in den nächsten Tagen die gleiche Dosis oder weniger. Hierbei wurden selten Fieberreaktionen mit Schüttelfrost oder allergische Reaktionen beobachtet. Der Erfolg bestand bei I-Pneumonien in niedrigerem Verlauf der Temperatur und früherer Rückkehr zur Norm, bei II-Pneumonien nur in niedrigerem Temperaturverlauf und bei beiden im schnellen Verschwinden der Pneumokokken aus dem Blute und einem deutlichen Absinken der Letalität. Bei III-Pneumonien war vorläufig kein Erfolg zu verzeichnen, während bei IV-Pneumonien ein Erfolg bisher wegen zu häufiger Komplikationen nicht beurteilbar war. Auch bei dieser Therapie wurden die besten Erfolge bei Injektionen innerhalb der ersten 3 Krankheitstage beobachtet. Die günstigen Erfahrungen mit dem gereinigten Serum gegen die Typen I und II nach FELTON, BANZHAF oder SOBOTKA werden schließlich noch von PARK, BULLOWA und ROSENBLÜTH bestätigt. Bei 50% ihrer Patienten ließen sich augenblicklich mit diesem gereinigten Serum sehr gute Erfolge erzielen. Nach ihren Ausführungen besteht die Hoffnung, durch Zusatz des polyvalenten IV-Serums zu dem polyvalenten I- und II-Serum diese guten Resultate auf 70% aller Kranken auszudehnen.

Schließlich sei noch auf günstige Erfahrungen mit den Antikörperlösungen nach HUNTOON hingewiesen. HUNTOON gewann (vgl. S. 232) nach Behandlung von Antipneumokokkenserum mit Pneumokokken einen „Extrakt“, der im Mäuseversuch einen Schutzwert annähernd gleich dem eines hochwertigen Serums ausübt. Intravenös dargereicht, scheint diese Lösung in der Behandlung der menschlichen Pneumonie wirksam zu sein. PARK, BULLOWA und ROSENBLÜTH sehen den Nutzen der intravenösen Injektion der therapeutischen Dosis von I-Antikörperlösungen bei I-Pneumonien als bewiesen an. An dem großen Material dreier New Yorker Krankenhäuser beobachteten sie eine um 42% herabgesetzte Letalität der mit Antikörperlösungen behandelten Kranken gegenüber den Unbehandelten. Auch bei der lobären Pneumonie durch II-Pneumokokken waren die Erfolge mit der entsprechenden Antikörperlösung in Frühfällen, selbst nach Entwicklung einer Bakteriämie ungewöhnlich gut. In späten Stadien schwerer Fälle versagten allerdings bisweilen selbst wiederholte Dosen. In den III-Fällen hat die spezifische Antikörperlösung nur sehr geringe Wirkung. Wichtig ist noch, daß sich vor kurzem unter mehr als 50% der IV-Pneumokokken 10 vollkommen voneinander abweichende Typen finden ließen (neuerdings bereits 25 „Typen“!), für deren Mehrzahl sich eine wirksame Antikörperlösung herstellen ließ. Therapeutische Erfahrungen hierüber liegen allerdings noch nicht vor. Es muß betont werden, daß sich eine völlige Einigkeit hinsichtlich der Frage, ob die Reaktionen, die der Wirkung der Antikörperlösungen zugrunde liegen, spezifisch oder unspezifisch sind, noch nicht hat erreichen lassen. Nach WADSWORTH verhindert der plötzliche starke Fieberanstieg, der durch die intravenöse Injektion hervorgerufen wird, vorläufig den allgemeinen Gebrauch. Die subcutane Zuführung des Extraktes ist anscheinend doch zu wenig wirksam, um von praktischem Wert zu sein. Man wird vor endgültiger Stellungnahme noch weitere Nachprüfungen von anderen Seiten abwarten müssen.

Nach unseren Ausführungen über den therapeutischen Wert der bisher angewendeten Pneumokokkenserum und Antikörperlösungen sind wir zu der Hoffnung berechtigt, daß die weitere Verfolgung des allgemein eingeschlagenen Forschungsweges zu einer Vervollkommnung der spezifischen, speziell der Serumtherapie führen wird, die diese zum Allgemeingut der Ärzte machen dürfte. So zufriedenstellend die bisherigen Resultate der spezifischen Therapie auch schon sind, so kann doch eine wesentliche und weitere Herabsetzung der Pneumonieletalität erst dann erfolgen, wenn die Serumtherapie Allgemeingut der Ärzte geworden ist. Das war so lange nicht möglich, als zeitraubende Desensibilisierungsmethoden nötig, häufige und ernste Serumreaktionen die Regel waren und große Mengen Pferdeserum unbekanntem Titer intravenös injiziert werden mußten. *Die Vervollkommnung der Herstellung konzentrierter, von den meisten schädlichen Bestandteilen befreiter Sera hohen Titer ist die wichtigste Aufgabe. In Amerika hat sich bereits ein polyvalentes Serum der Typen I und II vorzüglich bewährt. Durch eine bessere Typenbestimmung, die sich heute oft bereits in 3—4, spätestens in 6—8 Stunden mit nur wenigen Keimen und wenig Serum erreichen läßt (vgl. S. 147), sowie besserer Dosierung des Heilserums wird noch eine beträchtliche Verbesserung der Resultate zu erzielen sein. Nur die genaue Kenntnis der Fehlerquellen der bakteriologischen Untersuchung, die Heranziehung der Blutkulturen bei Pneumoniern führen zu einwandfreier Typdiagnose und zu typenspezifischer Behandlung. Prinzipiell darf man nicht erst die Typenbestimmung abwarten, sondern muß auf Grund der Erfahrungen, daß mindestens 60—70% meines Erachtens noch weit mehr (80—90%!) aller lobärer Pneumonien zu den I- und II-Infektionen gehören, mit der Injektion eines polyvalenten Serums sofort beginnen, um nicht kostbare Zeit zu verlieren. Naturgemäß müssen aber zuvor die im einzelnen besprochenen Anaphylaxieproben angesetzt werden. Auch bei der Anwendung konzentrierter polyvalenter Antipneumokokkenserum sind sonst schwerste Zufälle zu beobachten.*

So berichtet BURGESS, das sei hier noch kurz erwähnt, über eine lobäre Pneumonie eines 14jährigen Mädchens, das 48 Stunden nach Krankheitsbeginn 5 ccm dieses Serums intravenös und irrümlischerweise bereits nach 15 Minuten eine weitere Injektion von 15 ccm des gleichen Serums erhielt. Trotz aller Bemühungen traten die typischen Symptome eines anaphylaktischen Shocks auf, der zum Exitus letalis führte. *Danach ist also äußerste Vorsicht bei allen intravenösen Injektionen von Pferdeserum, einschließlich der gereinigten und konzentrierten Präparate, dringend notwendig.*

Ergibt die bakteriologische Untersuchung des Sputums durch den Mäuseversuch nach der Schnellmethode oder die Blutkultur die Gruppe IV, dann werden die Seruminjektionen ausgesetzt. Läßt sich einer der drei fixen Typen nachweisen, dann wird nach den oben gegebenen Leitsätzen das Serum in den üblichen Dosen unter Zugrundelegung des Krankheitsbildes in Form der monovalenten Sera gegeben. *Die spezifische Therapie schließt aber bei den Pneumonien keineswegs jenes große Maß ärztlicher Erfahrung in der Pathologie der Respiration und Zirkulation aus. Einen derartigen Eindruck gewinnt man nicht selten bei der Lektüre mancher ausländischen Arbeiten über die Serumtherapie. Die Pneumonie bleibt weiter die Krankheit, die zu ihrer Heilung das gesamte Rüstzeug eines kenntnisreichen Arztes verlangt und bei der die Serumtherapie, vielleicht auch später einmal die Vaccinetherapie, nur eine der vielen therapeutischen Methoden darstellt. In diesem Zusammenhang sei noch an die Möglichkeit einer Serumtherapie der Pneumokokkenmeningitis und -peritonitis erinnert,*

die meines Erachtens — allerdings unter sorgfältiger Beachtung der individuellen Besonderheiten — erhöhte Beachtung verdienen sollte. Bei der Peritonitis liegen die Verhältnisse bei interperitonealer Einverleibung vielleicht nicht ganz so ungünstig wie bei der Meningitis, bei der die Herde so viel schwerer zu erreichen sind.

Die Serumtherapie der Pneumonie befindet sich noch in ihrem Entwicklungsstadium, ihr praktischer Wert ist noch nicht allgemein bekannt. Es steht aber zu hoffen, daß sich auch die deutschen Ärzte der spezifischen Therapie der Pneumonie bedienen werden, einer Therapie, die auf die Entdeckungen deutscher Forscher zurückgeht.

4. Die Ergebnisse der Serumtherapie.

In selten instruktiver Weise wird das Urteil über die therapeutische Wirksamkeit des Pneumokokkenserums bei der menschlichen Pneumonie durch die zuerst von CECIL und BLAKE durchgeführten Tierversuche an Affen gestützt. Bekanntlich gelang es ihnen, durch intratracheale Injektion von Pneumokokken bei Affen eine typische, stets zum Tode führende lobäre Pneumonie zu erzeugen. Stets vermochten sie diese Versuchstiere durch Pneumokokkenserum zu retten, selbst zu einer Zeit, wo die Keime bereits in die Blutbahn übergetreten waren. Bei den beträchtlichen Schwierigkeiten, die einer exakten Beurteilung der Serumtherapie beim Menschen und ihrer Erfolge entgegenstehen, erscheinen diese tierexperimentellen Versuche von besonderer Bedeutung. In diesem Zusammenhang verdienen des weiteren Versuche von ALSTON und STEWART Erwähnung zur Feststellung des tatsächlichen therapeutischen Effektes der Heilsera. Um einen genaueren Einblick in den durch die passive Immunität mittels dieser Sera gewonnenen Abwehrmechanismus zu erhalten und um ferner genau die Spezifität dieses Effektes klarzustellen, wurden eine Reihe von Versuchen angesetzt. Es erhielten normale, gesunde erwachsene Menschen intravenöse Injektionen verschiedener Antipneumokokkenserum. In verschiedenen Zeitabständen nach der Injektion wurde das Blut dieser Versuchspersonen auf seine bactericide Kraft gegenüber den fixen Typen I, II und III, sowie das Serum auf seine Schutzkraft im Mäuseschutzversuch gegenüber tödlichen Dosen der 3 Pneumokokkentypen untersucht. Erwähnt sei noch, daß das Blut im allgemeinen kurz vor der Seruminjektion und nach der Injektion nach 1, 3, 6, 10¹/₂, 24 und 36 Stunden entnommen wurde. Die 6 Versuchsreihen zeigen ganz eindeutig, daß die intravenöse Injektion von Antipneumokokkenserum eine ganz beträchtliche Zunahme der bactericiden Kraft (bis zu der geprüften Zeitdauer von mindestens 72 Stunden) gegenüber dem homologen Pneumokokkentypus bedingt. Diese Resultate berechtigen um so mehr zu einer optimistischen Einstellung gegenüber der spezifischen Serumtherapie der Pneumonie, als auch die Mäuseschutzversuche ein gleiches eindeutiges Ergebnis lieferten!

Den ersten Niederschlag der an großem Material zuerst von amerikanischen Forschern durchgeführten Serumbehandlung der Pneumonie findet man in der bekannten Monographie von AVERY, CHICKERING, COLE und DOCHEZ aus dem Jahre 1917. Ich setze die Ergebnisse dieser Arbeit als bekannt voraus. Die damals bereits erreichte beträchtliche Abnahme der Sterblichkeit von 25 bis 30% auf 7,5% bei 107 mit Serum behandelten Fällen von I-Pneumonien führte

zu umfangreicher Nachprüfung an vielen großen amerikanischen Krankenhäusern. So hatten PARK und CHICKERING unter 41 Fällen bei sehr großen Serumdosen nur 2 Todesfälle, NICHOLS, NAGLE und SUTTON sogar unter 168 mit Serum behandelten I-Pneumonien nur 4,1% Todesfälle, während WADSWORTH in einer Sammelstatistik eine ziemlich hohe Letalität von 18,2% nachwies, die jedoch ihre Ursache zum größten Teil in schweren Komplikationen oder in einer zu späten Anwendung bei ungünstigen Fällen findet. Eine nähere Analyse der etwa bis zum Jahre 1924 vorliegenden Berichte über die Serumbehandlung erübrigt sich, da bis zu jener Zeit eine zuverlässige Standardisierung der Sera nicht eingeführt war. Auch fehlten im allgemeinen unbehandelte Fälle, die sich zur Kontrolle geeignet hätten, da solche Reihen gar nicht oder nur schwer zu finden waren. Wir sind bemüht, in unserer Darstellung ein Material zu berücksichtigen, das jeder Kritik standzuhalten vermag. Zunächst sei kurz ein Material besprochen, das von COLE und seinen Mitarbeitern mit dem Serum von WADSWORTH behandelt worden ist:

Tabelle 25.

1915 bis April 1923	Serumbehandelte Fälle		Fälle ohne Serumbehandlung	
	Zahl der Fälle	Todesfälle	Zahl der Fälle	Todesfälle
Gemischte Fälle	151	33 = 21,9%	218	41 = 18,8%
Fälle aus einer Stadt . .	126	17 = 13,6%	126	24 = 19,0%
Fälle aus Truppenlagern .	168	7 = 4,2%	18	7 = 39,0%
Gesamtzahl	445	57 = 12,8%	362	72 = 19,8%

Die Daten über die „gemischte“ Gruppe von 151 Fällen sind von einer großen Zahl von Ärzten eingesandt worden. Eine nähere Analyse dieser ungünstigen Statistik zeigt, daß bei 26 der 33 Fälle schwere Erkrankungen mit an sich bereits ungünstiger Prognose zur Behandlung ausgewählt wurden oder daß die Behandlung, soweit sie nicht überhaupt mangelhaft war, verspätet einsetzte. Auch die „Fälle aus einer Stadt“ mit einer an sich bereits geringen Letalität liegen darum ungünstiger, weil in diesem Material einige Influenzapneumonien enthalten waren. Nur die dritte Reihe von 168 Fällen aus den Truppenlagern zeigt keine nennenswerte Auswahl, beweist aber die Überlegenheit der Serumtherapie. Absichtlich haben wir dem weiter zu besprechenden Material diese Tabelle 25 vorangestellt, um die Schwierigkeiten einer exakten Beurteilung zu zeigen.

Zweifellos erhält man andererseits bei einer unter den günstigsten Bedingungen durchgeführten Serumbehandlung besonders ausgezeichnete Resultate, die jedoch gleichfalls nicht zu einer Verallgemeinerung führen dürften, wenn sie uns auch in den Stand setzen, grundsätzliche Regeln für eine erfolgreiche Serumtherapie der Pneumonie aufzustellen. WADSWORTH stellt derart 129 von COLE und AVERY im Krankenhaus des Rockefellerinstituts mit seinem Serum behandelte Fälle zusammen:

Zahl der Fälle von I-Pneumonien	129
geheilt	115
gestorben	14 = 10,8%

Beginn der Behandlung:

	Am dritten Tag oder früher	Nach dem dritten Tag
Zahl der Fälle	65	64
geheilt	62	53
gestorben	3	11
Letalität in %	4,6%	17,1%

Die Ausführungen WADSWORTHS zu diesen Fällen zeigen, daß *frühzeitig und in genügender Menge gegebenes hochwertiges Serum ohne Zweifel von größtem praktischen Wert bei der Behandlung von I-Pneumonien ist.*

Die Schwierigkeiten der Serumtherapie liegen zum großen Teil mit darin begründet, daß zu beträchtliche Serummengen gegeben werden müssen. Man ist darum bemüht, konzentrierte Antikörperlösungen gegen die verschiedenen Pneumokokkentypen herzustellen. Umfangreiche therapeutische Studien liegen bereits mit dem von FELTON und seinen Mitarbeitern hergestellten „konzentriertem“ Serum vor. PARK, BULLOWA und ROSENBLÜTH berichten 1928 über ein großes Material aus verschiedenen Krankenhäusern: Bellevue Hospital, Harlem Hospital und New York Hospital. Aus ihrer Arbeit sei die folgende Tabelle 26 (gekürzt) gebracht.

Tabelle 26.

Typ-Pneumonien	Serumbehandelte Fälle		Ohne Serum behandelte Fälle	
	Zahl der Fälle	Todesfälle	Zahl der Fälle	Todesfälle
Typus I	266	51 = 19%	249	82 = 33%
„ II	176	61 = 35%	165	74 = 45%
„ III	82	27 = 33%	92	27 = 29%
Gruppe IV	313	76 = 24%	324	83 = 26%

Aus dieser Tabelle 26 ist die beträchtliche Abnahme der Letalität der I-Pneumonien, die etwas geringere der II-Pneumonien ersichtlich, während die III- und IV-Pneumonien bei beiden Behandlungsmethoden keine wesentliche Unterschiede zeigen. Die Erklärung hierfür liegt in der Tatsache begründet, daß für die IV-Infektionen ein spezifisches Serum fehlt, und daß es sich bei den III-Pneumonien meistens um besonders kompliziert gelagerte Fälle handelte (hohes Alter, Alkoholismus, anderweitige Organerkrankungen).

Über 441 Fälle, die mit einem nach der Methode von FELTON hergestellten Pneumokokkenserum behandelt wurden, berichten CECIL und SUTLIFF. Das Material ist zusammen mit 444 unbehandelten Fällen der gleichen Klinik und der gleichen Zeit in der Tabelle 27 zusammengestellt.

Tabelle 27.

Typ-Pneumonien	Serumbehandelte Fälle		Ohne Serum behandelte Fälle	
	Zahl	Letalität	Zahl	Letalität
Typus I	153	32 = 20,9%	147	48 = 32,6%
„ II	106	44 = 41,5%	108	59 = 54,6%
„ III	40	16 = 40,0%	56	16 = 28,6%
Gruppe IV	142	40 = 28,2%	133	51 = 38,3%
Gesamtzahl	441	132 = 30,0%	444	174 = 39,2%

Dieses große Material von insgesamt 885 Pneumonien zeigt wieder besonders gute Erfolge der Serumbehandlung bei den I-Infektionen mit einer Abnahme der Letalität von 32,6% auf 20,9% bei den serumbehandelten Fällen. Auch bei dem Typ II zeigt sich ein deutlicher, wenn auch absolut etwas geringerer Erfolg. Das gleiche ließ sich zeigen für die Gruppe IV, während die III-Infektionen, an der meistens chronisch Kranke zugrundegehen, eine höhere Letalität aufwiesen. Besonders deutlich werden die Erfolge der Serumtherapie bei I-Pneumonien, wenn nur jene Fälle berücksichtigt werden, die während der ersten drei Krankheitstage mit Serum behandelt werden konnten:

Behandelte Fälle	60	Letalität . .	7 = 11,7%
Unbehandelte Fälle	59	Letalität . .	16 = 27,1%

Bei den anderen Infektionen sind derartige Differenzen nicht so deutlich, wenn sie auch bei dem Typ II 34,6% gegenüber 40,4% betragen. Die Letalität steigt erheblich bei den Fällen, die nach dem dritten Tage mit Serum behandelt wurden. Sie steigt bei I-Pneumonien von 11,7 auf 22,7%, bei II-Pneumonien von 34,6 auf 42,5%. Die Unterschiede bei den mit und ohne Serum behandelten Spätfällen werden geringer. Sie berechnen sich beispielsweise für I-Fälle auf 22,7 bezw. 34,6%.

Die Prognose der Pneumonien ist besonders ernst bei solchen Fällen, bei denen die Pneumokokken aus dem strömenden Blut gezüchtet werden können. ROSENBLÜTH vermag an seinem Material den Erfolg der Serumbehandlung bei lobären Pneumonien mit positiven Blutkulturen sehr deutlich zu zeigen, wie es aus der Tabelle 28 resultiert.

Tabelle 28. Pneumonien mit positiven Blutkulturen.

Typ-Pneumonien	Serumbehandelte Fälle		Ohne Serum behandelte Fälle	
	Zahl	Letalität	Zahl	Letalität
Typus I	28	11 = 39%	22	18 = 81%
„ II	13	5 = 38%	17	13 = 75%
„ III	10 ¹	7 = 70%	7	6 = 85%
Gruppe IV	12 ¹	4 = 33%	3	3 = 100%

ROSENBLÜTH nimmt noch eine weitergehende Analyse seines Materials vor, indem auch er wieder die Früh- von den Spätfällen trennt. Während er durch die Serumtherapie eine weitere beträchtliche Abnahme der Letalität noch bei den Spätfällen nachweist, zeigen die Letalitätsziffern bei den ohne Serum behandelten Fällen keine Unterschiede zwischen Früh- und Spätfällen. An dieser Stelle möchte ich — einschaltend — hervorheben, daß meines Erachtens die Letalität der lobären Pneumonie in Amerika relativ sehr viel höher ist als in Deutschland, ohne daß ich leider die Gründe hierfür nach der vorliegenden Literatur anzugeben vermag.

Da es meine Aufgabe sein müßte, die Ergebnisse einer spezifischen Pneumonietherapie mit allen bisher verwendeten Methoden zur Darstellung zu bringen, sei an dieser Stelle ganz ausdrücklich auf die *besondere Bedeutung der konzentrierten Sera für die spezifische Serumtherapie* hingewiesen. Zu diesem beson-

¹ Diese Patienten erhielten nur geringere Serumdosen.

deren Hinweis sind wir gezwungen auf Grund der kürzlich erschienenen Arbeit von CECIL und PLUMMER, die ein Material von 1162 I.-Pneumonien berücksichtigten konnten. CECIL und PLUMMER haben ihre Pneumoniekranken zu einem Teil mit dem alten, nicht konzentrierten Serum, zu einem anderen Teil mit den Antikörperlösungen nach HUNTOON und zu einem dritten Teil mit konzentriertem Serum nach FELTON behandelt.

In der folgenden Tabelle 29 möchte ich nur beispielsweise die Ergebnisse der Serumtherapie mit FELTONS konzentriertem Serum nach einer Tabelle von CECIL und PLUMMER zusammenstellen, der 200 Fälle, 103 spezifisch behandelte und 97 Kontrollen, zugrunde liegen. Das Material ist nach den einzelnen Beobachtungsjahren aufgeteilt und es sei besonders hervorgehoben, daß nur jene Fälle hierbei berücksichtigt worden sind, die während der ersten 72 Stunden nach Krankheitsbeginn zur Aufnahme und Behandlung gelangten. Eine Durchsicht der Tabelle lehrt, daß der Unterschied der Letalitätsziffern zwischen spezifisch behandelten und unbehandelten Fällen beträchtlich ist. 103 mit FELTONS konzentriertem Serum rechtzeitig behandelte I.-Pneumonien zeigten eine Letalitätsziffer von nur 11,7%, während 97 nicht mit Serum behandelte I.-Pneumonien — als Kontrollen — eine Letalität von 26,8% aufwiesen, also eine $2\frac{1}{2}$ -mal so große Letalität als in der Gruppe der mit Serum behandelten Fälle.

Tabelle 29.

Zeitraum	Mit Serum behandelte Fälle			Kontrollen		
	Fälle	tödlich	Letalität	Fälle	tödlich	Letalität
1924—1925	24	2	7,7%	25	7	28,0%
1926—1927	22	0	0,0%	27	4	14,8%
1927—1928	33	6	18,2%	28	9	32,1%
1928—1929	22	4	18,2%	17	6	35,3%
insgesamt	103	12	11,7%	97	26	26,8%

Eine Durchsicht des amerikanischen Materials und ein genaueres Studium der letzten amerikanischen Arbeiten über die Serumtherapie der lobären Pneumonien mit konzentriertem Serum scheint mir zu beweisen, daß dieses I.-Serum für die Therapie „fertig“ ist, daß es „aus dem Versuchsstadium heraus ist“. Man muß CECIL und PLUMMER zustimmen, daß die klinischen Resultate erfolgreich sind, sofern dieses Serum rechtzeitig und in ausreichenden Mengen gegeben wird. Das konzentrierte Serum besitzt völlig den therapeutischen Wert der Sera, darüber hinaus aber einen viel höheren Gehalt an spezifischen Antikörpern und einen viel geringeren Gehalt an „krankmachenden Substanzen“, wodurch es therapeutisch viel leichter anwendbar geworden ist als die unkonzentrierten Sera, da Beschwerden, Serumreaktionen und Serumkrankheit praktisch außerordentlich selten geworden sind.

Über sehr erfolgreiche therapeutische Versuche beim Menschen mit Hilfe der HUNTOONSchen Lösungen berichten CECIL und LARSEN, CECIL und BALDWIN, COONER sowie CECIL. Über die großen Vorteile einer Therapie mit derart beträchtlich geringen Antigendosen, wie sie CECIL verwendet, braucht an dieser Stelle nichts gesagt werden. Auch ist man bei dieser Therapie nicht auf den intravenösen Weg angewiesen, da neuerdings subcutan nahezu gleiche therapeutische

Erfolge erzielt werden. Ich möchte auf eine Wiedergabe aller drei von CECIL gebrachten Tabellen verzichten und nur die Tabelle 30 bringen, die die Unterschiede der mit und ohne Antikörperlösung behandelten Fälle aufweist unter alleiniger Berücksichtigung der während der ersten 48 Stunden nach Krankheitsbeginn intravenös gespritzten Kranken. Als Kontrollfälle dienen nur solche Kranke, die während der ersten 48 Stunden zur Behandlung gekommen sind, aber keine Antikörperlösungen erhielten.

Tabelle 30.

Typ-Pneumonien	Mit Antikörperlösung behandelt		Kontrollfälle	
	Fälle	Letalität	Fälle	Letalität
Typus I	56	5 = 8,9%	68	16 = 23,5%
„ II	24	5 = 20,8%	25	8 = 32,0%
„ III	10	1 = 10,0%	19	7 = 36,8%
Gruppe IV	24	4 = 16,6%	45	11 = 24,4%
Gesamtzahl	114	15 = 13,1%	157	42 = 26,7%

Die Unterschiede bei diesen insgesamt 271 mit und ohne Antikörperlösung behandelten Frühfällen sind sehr beträchtlich. Unter 56 spezifisch behandelten Typus I-Frühfällen findet sich nur eine Letalität von 8,9% gegenüber einer Letalität von 23,5% unter 68 I-Pneumonien, die als Kontrollfälle dienten. Ähnlich starke Differenzen findet man auch bei den anderen Pneumonien, wobei allerdings die geringeren Zahlen zu berücksichtigen sind.

Es würde den Rahmen dieses Referats überschreiten, wenn noch eine größere Zahl weiterer, meistens kleinerer Veröffentlichungen über die Serumtherapie der Pneumonien berücksichtigt würde. Die Ergebnisse vor allem aus Amerika sind im großen und ganzen gleichsinnig. Unter Hinweis auf meine Ausführungen in dem Abschnitt IV A, 3 über die Vaccinetherapie der Pneumonie muß nur betont werden, daß eine kleine Zahl amerikanischer Ärzte vorläufig auf die Serumzugunsten der Vaccinetherapie wieder verzichtet hat. Die Erklärung liegt aber allein in der Tatsache begründet, daß sie die Herstellung von konzentrierterem Pneumokokkenserum bzw. konzentrierterer Antikörperlösungen abwarten wollen. Prinzipiell sind sie von der Bedeutung der Serumtherapie überzeugt.

Die Serumbehandlung ist schließlich auch noch bei Bronchopneumonien des Säuglings- und Kleinkinderalters mit Erfolg durchgeführt worden. So berichten BRAND und KOCHMANN über 39 Fälle von Bronchopneumonie, die mit dem polyvalenten NEUFELD-HÄNDELSCHEN Pneumokokkenserum behandelt worden sind. Von den behandelten Kindern starben 4, eines davon hatte nur eine einzige, wahrscheinlich zu kleine Dosis erhalten. Die anderen 3 Fälle waren ungewöhnlich schwer und z. T. durch Empyem und Pericarditis kompliziert. Von 42 zum Vergleich ohne Serum behandelten, ungefähr ebenso schwer erkrankten Kinder starben 22 = 52%. Diese überraschend guten Erfolge regen ebenso zu einer Nachprüfung an, wie die ungefähr gleichzeitig veröffentlichten Erfolge von D'OELSNITZ über die kombinierte Sero- und Vaccinetherapie an 200 Fällen von Bronchopneumonien der gleichen Altersklassen.

Die bisherigen Versuche mit der spezifischen Pneumonietherapie mit Serum sowohl wie mit Antikörperlösungen haben nach den amerikanischen Statistiken

zum mindesten für die Typen I und II große Erfolge geerntet. Selbst wenn wir auf die ersten großen Statistiken verzichten, bei denen eine kritische Analyse des Einzelfalles m. E. unmöglich ist, zwingen uns doch die Statistiken der letzten Jahre, die allen Fehlermöglichkeiten begegnen, zu einem Weiterarbeiten mit dem Ziele einer Vervollkommnung der spezifischen Therapie. Möglicherweise hätten in den besprochenen Statistiken eine frühzeitigere Diagnose der Art des infizierenden Keimes und eine regelmäßigere und andauerndere Serumbehandlung noch einige Fälle retten können. Die vielfach bisher geübte Behandlungsmethode mit großen Serumdosen — nach COLE durchschnittlich 420 ccm, in einigen Fällen erheblich mehr, bis zu 2000 ccm — ist nicht ideal. Inzwischen ist es ja zwar gelungen, die im Serum enthaltenen Immunsubstanzen nach verschiedenen Methoden zu konzentrieren; die Anwendung dieser konzentrierten Sera erfordert jedoch sehr genaue Standardisierungsmethoden, welche noch viele Schwierigkeiten bieten. Naturgemäß kann eine wesentliche Herabsetzung der Pneumonieletalität erst dann erfolgen, wenn die Serumtherapie Allgemeingut der Ärzte geworden ist. Das ist so lange nicht möglich, als zeitraubende Desensibilisierungsmethoden nötig, häufige und ernste Serumreaktionen die Regel waren und große Mengen Pferdeserum unbekanntem Titer injiziert werden mußten. Schon heute steht ein konzentriertes, von den meisten schädlichen Bestandteilen befreites Serum zur Verfügung; ein polyvalentes Serum von 3000 Einheiten des Typus I und 15 000 Einheiten des Typus II hat sich nach BULLOWA vorzüglich bewährt. Alle Hoffnungen berechtigen, auf dem eingeschlagenen Wege mit besserer Typenbestimmung und Dosierung zu weiterer Verbesserung der Resultate zu kommen. Die Serumtherapie hat dort, wo das Serum wirkungslos war, anscheinend niemals geschadet. Es sterben noch viele Kranke trotz des Serums, aber wesentliche Fortschritte sind bereits gemacht und weitere sind in Aussicht.

Über Versuche mit deutschen Antipneumokokkenserum wird im letzten Teil dieses Abschnittes berichtet. Die Versuche mit französischen Antipneumokokkenserum führten bei Darreichung großer Serummengen zu einer Bestätigung der amerikanischen Erfahrungen, die Sterblichkeitsziffer sank erheblich (COTONI, TRUCHE und RAPHAEL, BEAUJEAN und BLAZY, LASSANZE, NOBÉCOURT und PARAF, CRUVEILHIER).

Die Serumbehandlung ist nicht allein bei der lobären und Herdpneumonie zur Anwendung gelangt, sondern auch von RÖMER zur Therapie des Ulcus serpens versucht worden. Neuerdings wird von amerikanischer Seite über die Serumtherapie bei der Pneumokokkenmeningitis berichtet. So soll nach HARKAVY die Pneumokokkenmeningitis keine absolut tödliche Krankheit mehr sein. Bei frühzeitiger Diagnose und schneller Feststellung des Pneumokokkentypus, bei rascher Anwendung einer spezifischen Serumtherapie sollen sich gute Erfolge erzielen lassen, vorausgesetzt daß das Serum alle Infektionsherde im subarachnoidalen Raum erreicht. Wo Adhäsionen vermutet werden, muß es sowohl intraspinal, wie in die Zisterne injiziert werden. Die Drainage des Liquors auf beiden Wegen ist hierzu ein wesentliches Hilfsmittel. Auch STEWART betont, daß man bei der fast 100% Letalität der Pneumokokkenmeningitis selbst vor drastischen Behandlungsmethoden nicht zurückschrecken dürfte, wenn sie Aussicht auf Erfolg böten. Versuche an Hunden gaben in dieser Hinsicht vielversprechende Resultate. Die Tiere wurden mit hochvirulenten I-Pneumokokken durch Injektion in die Cisterna magna infiziert. Ohne Behandlung trat stets

der Tod an purulenter Leptomeningitis ein. Spülungen vom lumbalen Subarachnoidalraum bis zur Cisterna magna mit warmer physiologischer Lösung, denen eine langsame Spülung von der Lumbal- bis zur Zysternennadel mit 15 ccm Antipneumokokkenserum (40⁰) unter Zusatz von Aethylhydrocupreinum hydrochloricum (1:20 Serum) folgte, waren von guter Wirkung. Diese Art der Behandlung sterilisiert Rückenmarksteile und Zisterne, nicht aber die vordere Konvexität und die Basis, von denen aus schnelle Reinfektion erfolgt. Es wurden daher mit gutem Erfolge subarachnoidale Injektionen durch Trepanationsöffnungen 1 cm hinter den Stirnhöhlen und 1 cm beiderseits vom Sinus sagitalis hinzugefügt. Eine einzige negative Kultur der Zisternenflüssigkeit genügt nicht, eine Heilung ist erst nach 3-tägiger Wiederholung solcher Kulturen gesichert. Bei der verzweifelten Prognose der Pneumokokkenmeningitiden, von denen ich noch keinen Fall bisher genesen sah, verdienen diese Untersuchungen STEWARTS besondere Beachtung. Mit der Serumtherapie vermochte schließlich noch SIMPSON einen 4jährigen Knaben, in dessen Lumbalpunktat Pneumokokken gefunden wurden, nach Einspritzung von 35 ccm Pneumokokkenserum in den Rückenmarkskanal zu heilen.

In Deutschland vermochte die *Serumtherapie der Pneumonie* vorläufig leider erst wenige Anhänger zu finden. Die *moderne* Therapie geht in Deutschland auf den Vortrag von L. v. KREHL zurück, der seinen Schüler v. VOITHENBERG veranlaßte, die Serumbehandlung der Pneumokokkeninfektionen der Lungen nach amerikanischem Vorgehen an dem Material der Heidelberger Medizinischen Klinik einer Prüfung zu unterwerfen. v. KREHL und v. VOITHENBERG bekennen sich als Anhänger der Serumtherapie. Die Wirkung der Serumbehandlung bei I-Pneumonien war bei der hier vorgenommenen exakten Analyse des Einzelfalles „in einer Reihe von Fällen verblüffend“. Auch bei II- und III-Pneumonien sahen sie guten Erfolg, bei Fällen, „die nach menschlichem Ermessen prognostisch infaust zu bezeichnen waren“. Allen mit Serum behandelten Pneumoniekranken ist eines gemeinsam: das ist der Einfluß auf den Allgemeinzustand. „Er fällt so in die Augen, daß wir allein seinetwillen die Serumbehandlung nicht mehr missen möchten“. Am auffallendsten und besonders eindrucksvoll war die Serumeinwirkung, wenn die Patienten frühzeitig in die Klinik gekommen waren, zu einer Zeit, in der weder der lokale Lungenprozeß noch die Überschwemmung des Blutkreislaufs mit den Pneumokokken und deren Toxinen ihren Höhepunkt erreicht haben. „Es tritt dann eine frühzeitige und klassische Krisis auf, so daß man berechtigt ist, von einer Abortivheilung zu sprechen.“ Von 18 derart behandelten Kranken starben nur 2 Pneumonien vom Typ I, bei beiden lag aber eine Mischinfektion mit Friedländerbacillen vor. Die in 7 jener Fälle beobachtete unerfreuliche Komplikation einer Serumkrankheit nahm niemals den Charakter einer ersten Erkrankung an, der übrigens stets erfolgreich mit Calcium lacticum und mit Adrenalinpräparaten begegnet werden konnte, und deretwegen nicht auf die Serumbehandlung verzichtet werden sollte. Hier darf eingeschaltet werden, daß diese Erschwerung der spezifischen Therapie heute vor allem dank des *konzentrierten Antipneumokokkenserums nach FELTON* praktisch ziemlich weitgehend ausgeschaltet worden ist (siehe CECIL und PLUMMER).

Über vier erfolgreich mit Serum behandelte Pneumonien berichtet weiter LECHNER. Das Material ist zwar gering, doch muß hervorgehoben werden, daß,

da nur sehr wenig Serum zur Verfügung stand, nur schwerste, zum Teil für verloren gehaltene Fälle behandelt wurden. Da alle Fälle gerettet werden konnten, fordert auch LECHNER „unbedingt“ zur Anwendung des Pneumokokkenserums auf. Während LICHTENBERG keine Vorteile der Serumtherapie sah, vermochten HALLERMANN und KÄHLER sowie A. SONNENFELD keine einheitliche therapeutische Wirkung des spezifischen Pneumokokkenserums gegenüber normalem Pferdeserum festzustellen. Jedoch muß mit allem Nachdruck darauf hingewiesen werden, daß den zuletzt genannten Autoren nur geringe bzw. in ihrem Wert unzureichende Serummengen zur Verfügung standen. Das deutsche Material ist bisher viel zu klein, als daß es den Kliniker berechnen würde, einen ablehnenden Standpunkt der Serumtherapie gegenüber einzunehmen, ganz zu schweigen von der Vaccinetherapie, über die gar keine Erfahrung von deutscher Seite vorliegt. Wir heben nochmals die bedeutungsvollste Arbeit aus der KREHLSchen Klinik, die nach wie vor für die Serumtherapie eintritt, von v. VOITHENBERG hervor, die zwar nur an kleinen, aber genau analysiertem Material die Erfolge der spezifischen Therapie in eindrucksvollster Weise betont. Der von vornherein ablehnende bzw. zu sehr abwartende Standpunkt vieler maßgebender Kliniker, wie er ja aus den Umfragen über die Behandlung der lobären Pneumonie von J. SCHWALBE in der deutschen Medizinischen Wochenschrift (1930, 14, 566—569) und K. BRANDENBURG in der Medizinischen Klinik (1930, 46 u. 47) resultiert, ist sehr zu bedauern. Danach sind von einer Wirksamkeit der spezifischen Serumbehandlung u. a. nicht überzeugt v. BERGMANN, SAHLI, VOLHARD, EPPINGER, GRAFE, R. SCHMIDT, A. SCHNITTENHELM, H. CURSCHMANN, K. STEJSKAL und M. WEINBERGER; U. FRIEDEMANN und ROSTOSKI machen ihre Stellungnahme von den Resultaten eigener weiterer Untersuchungen abhängig. Nur wenige deutsche Kliniker außer v. KREHL haben Günstiges gesehen. Es sind dies P. KRAUSE, M. STERNBERG, MORAWITZ und F. MEYER.

Die aus den Antworten jener beiden soeben erwähnten Umfragen ersichtlichen irrtümlichen Auffassungen lassen zu einem sehr großen Teil die bisherigen Mißerfolge der Serumtherapie in Deutschland verständlich werden, sie erklären auch, warum die Zahl der Anhänger einer spezifischen Therapie der Lungenentzündungen nicht größer ist. Wie bei allen anderen Infektionskrankheiten kann naturgemäß eine spezifische Therapie nur dann erfolgversprechend sein, wenn alle technischen Voraussetzungen realisiert und alle Vorbedingungen für die erfolgreiche Durchführung dieser Therapie gegeben sind. Nachdem die theoretischen und tierexperimentellen Grundlagen einer spezifischen Therapie der menschlichen Pneumokokkeninfektionen geschaffen werden konnten, wäre es bedauerlich, wenn der Kliniker sich zu große Zurückhaltung auferlegen wollte. *Es möge nicht übersehen werden, daß das Ausbleiben therapeutischer Erfolge in Deutschland bisher eher den unzulänglichen Mitteln sowie den unzureichenden diagnostischen Grundlagen als der eigentlichen therapeutischen Methode zur Last fällt.*

Man kann sich des Eindrucks nicht erwehren, daß die deutsche klinische Literatur über die Serumtherapie allzu spärlich ist. Jeder Kenner der ausländischen Literatur über diese Frage muß den deutschen konservativen Standpunkt aufs tiefste bedauern. Für größere Krankenhäuser, die in enger Zusammenarbeit mit einem erfahrenen Bakteriologen stehen, erscheint es wünschenswert, auch auf

diesem Gebiet aktiv mitzuarbeiten. Die Industrie wird sich sicherlich dann den Anregungen der Kliniker nicht verschließen können. *Wir sind überzeugt, daß bei schnellster bakteriologischer Diagnose, frühzeitiger therapeutischer Anwendung ausreichender Dosen monovalenten konzentrierten Serums (oder verbesserter standardisierter Antikörperlösungen) nach bis zur Typdiagnose vorausgegangener Behandlung mit hochwertigem polyvalentem Serum auch in Deutschland die Erfolge der spezifischen Therapie nicht ausbleiben können.* Vielleicht wird das gleiche auch einmal Geltung für die Vaccinetherapie gewinnen, deren allgemeine Einführung jedoch noch von dem Ergebnis der wissenschaftlichen Studien ihrer Grundlagen abhängig gemacht werden muß.

Wie verkennen nicht gewisse Nachteile einer Therapie mit tierischem Immunsorum, wie sie vor allen Dingen vorläufig in den hohen Kosten und der immer noch relativ großen Serummenge begründet liegen. Wir müssen darum nach weiteren Wegen einer spezifischen Therapie suchen, sei es, daß wir noch konzentriertere Sera herzustellen vermögen oder daß die Gewinnung von besser geeigneten Antikörperlösungen im Sinne HUNTOONS ausbaufähig ist oder daß neben der Vaccinetherapie vielleicht auch das *Rekonvaleszentenserum* an Stelle tierischer Heilsera einen gleichen oder ähnlichen therapeutischen Effekt erzielen könnte. *Auf die Heranziehung des Rekonvaleszentenserums, auf dessen therapeutische Anwendung auch SCHOTTMÜLLER hinweist, sei jetzt noch anhangsweise kurz eingegangen.* Es fragt sich zunächst ob das zu verwendende Serum überhaupt eine Heilwirkung hat, wann der Höhepunkt der Produktion der Schutzstoffe im Blute des Rekonvaleszenten erreicht wird und wann am zweckmäßigsten eine Blutentnahme zur Gewinnung eines hochwertigen Rekonvaleszentenserums vorzunehmen ist. Da praktische Erfahrungen über die Behandlung der Pneumonia crouposa mit Rekonvaleszentenserum noch nicht vorliegen, möchte ich nur auf meine eigene Arbeit, die die theoretischen und praktischen Grundlagen dieser Therapie behandelt, hinweisen (M. GUNDEL, 5). Nach eingehender Prüfung verschiedener Rekonvaleszentensera hinsichtlich ihrer Schutzwirkung gegenüber den vier Pneumokokkentypen drängt sich uns der Schluß auf, daß *das Rekonvaleszentenserum eine wichtige therapeutische Waffe im Kampfe gegen die lobäre Pneumonie werden könnte.* Eine Reihe von Voraussetzungen wäre noch zu erfüllen, prinzipielle Untersuchungen für die Organisation dieser Therapie stehen noch aus. *Jedoch halte ich mich für berechtigt, auf Grund der angeführten Experimente zu der Heranziehung derartiger Sera für die spezifische Therapie der lobären Pneumonie aufzufordern.* Die Vorteile dieser Therapie gegenüber einer Behandlung mit tierischem Heilserum liegen auf der Hand. Was alle Einzelheiten anbetrifft, sei auf meine ausführliche Veröffentlichung hingewiesen.

Die Bedeutung spezifisch therapeutischer Maßnahmen bei den Pneumonien resultiert aus der Tatsache, daß die Lungenentzündung unter den über den Erdball verbreiteten Krankheiten eine der ersten Stellen einnimmt. Leider fehlt uns vorläufig ein exakter Maßstab für die Beurteilung der Krankheitshäufigkeit in den verschiedenen Ländern. Die aus dem Material von Krankenhäusern entwickelte Morbiditätsstatistik ist völlig wertlos, auch Mortalitätsstatistiken geben im allgemeinen nur unvollständige und unverlässliche Aufschlüsse, da die Angabe „Lungenentzündung“ bald mehr, bald wenig umfassend, durchweg verschiedenwertig ist. Für Deutschland speziell ist in den letzten Jahren

die große Bedeutung der Lungenentzündung als Todesursache durch HANS LEHMANN eingehend dargelegt worden. Mit ihm müssen wir die Forderung stellen, „daß es an der Zeit ist, die Pneumoniefrage auf eine bessere statistische Grundlage zu stellen“, um insbesondere die verschiedenen Pneumoniformen statistisch einwandfrei auseinander halten zu können.

Rechnet man in jedem Jahr in Deutschland mit mindestens 60 000 Todesfällen an Lungenentzündungen im weitesten Sinne des Wortes und nehmen wir nach den dänischen Statistiken an, daß nur $\frac{1}{4}$ dieser Fälle, also 15 000, höhere Pneumonien sind, dann müßten wir in Deutschland jährlich mit 5000 Todesfällen an I-Lobärpneumonien rechnen. Nehmen wir an, daß auch bei uns die spezifische Therapie einmal ähnlich günstige Resultate wie in Amerika erzielen könnte und würden diese Erfolge auch auf die II-Pneumonien ausgedehnt werden, dann könnten in Deutschland durch eine spezifische Therapie vielleicht später einmal im Jahre nahezu 5000 Menschen dem Leben erhalten werden, vorausgesetzt, daß eine frühzeitige und exakte bakteriologische Diagnose und eine spezifische, allgemein durchgeführte Behandlung Platz greift.

Aus den vorstehenden Darlegungen dürfte die Bedeutung der spezifischen Therapie der lobären Pneumonie hervorgehen, wobei wir von den viel häufigeren Herdpneumonien noch völlig abgesehen haben. Eine endgültige Entscheidung über das gesamte Problem spezifisch therapeutischer Maßnahmen bei den Lungenentzündungen muß natürlich genauen klinischen Untersuchungen überlassen bleiben. Erforderlich ist nur, daß sich auch der Kliniker mit dieser Therapie beschäftigt. *Wir sehen in einer engen Zusammenarbeit von Klinikern, Anatomen und Bakteriologen eine der wichtigsten Voraussetzungen zur erfolgreichen Klärung vieler heute noch strittiger Fragen über die Bakteriologie, Epidemiologie, Pathogenese und die spezifische Therapie der Pneumonien.*

Literatur.

Das Literaturverzeichnis enthält im wesentlichen nur diejenigen Arbeiten, die die einschlägigen Fragen vorstehenden Referats über die Bakteriologie, Epidemiologie, Pathogenese und spezifische Therapie berühren und die auch in dem Text Erwähnung gefunden haben. Die Literatur bis zum Jahre 1927 ist bei NEUFELD und SCHNITZER, Handbuch der pathogenen Mikroorganismen von KOLLE, KRAUS und UHLENHUTH, 3. Aufl., zusammengestellt. Das folgende Verzeichnis umfaßt daher außer den wichtigeren Arbeiten seit 1927 bis zur Gegenwart aus früheren Jahren nur solche in der Arbeit zitierten Veröffentlichungen.

- ADAM, A.: Pneumococcus planus. Ein Beitrag zur Ätiologie der grippalen Erkrankungen des Kindesalters. Jb. Kinderheilk. **112**, III. F. **62**, H. 5/6, 237—250 (1926).
- AIDIN, R.: The antigen treatment of pneumonia in infancy and childhood. Brit. med. J. **1927**, 918.
- ALSTON u. STEWART: Some observations on passive immunity in the normal subject produced by antipneumococcic sera. Brit. J. exper. Path. **12**, 49—56 (1931).
- AMOSS, H. L.: The composite nature of a pure culture of a virulent pneumococcus. J. of exper. Med. **41**, 649 (1925).
- Specific soluble substances of the pneumococcus in the blood in pneumonia. Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **28**, 23—25 (1930).
- AMZEL, R.: Sur la variabilité du pneumocoque. Pneumocoque des pneumonies et des sujets sains. C. r. Soc. Biol. Paris **96**, 1489 (1927).
- ARMSTRONG, R. R.: A swift and simple method for deciding pneumococcal „type“. Brit. med. J. **3657**, 214—215 (1931).

- AVERY (1), CHICKERING, COLE and DOCHEZ: Acute lobar pneumonia. *Monogr. Rockefeller Inst. med. Res.* **1917**, Nr 7.
 — (2): Determination of types of pneumococcus in lobar pneumonia. *J. amer. med. Assoc.* **70**, 17 (1918).
 — u. NEILL, M. JAMES: The antigenic properties of solutions of pneumococcus. *J. of exper. Med.* **42**, 355 (1925).
 — u. MICHAEL HEIDELBERGER: Immunological relationship of cell constituent of pneumococcus. II. *J. of exper. Med.* **42**, 367 (1925).
 — u. W. S. TILLET: Anaphylaxis with the type-specific carbohydrates of pneumococcus. *J. of exper. Med.* **49**, 251—266 (1929).
 BACHMANN, W.: Studien zur Erkältungsfrage. III. *Arch. f. Hyg.* **102**, 263—286 (1929).
 BAERTHELEIN, KARL: Die Autovaccinebehandlung der Pneumonie. *Arb. Reichsgesdh.amt* **57**, 681—689 (1926).
 BAILEY, G. HOWARD: Accessory etiologic factors of respiratory infektion in rabbits. II. The effect of fatigue on the susceptibility of rabbits to intranasal infection with type I pneumococcus. *Amer. J. Hyg.* **9**, 192—206 (1929).
 BALDWIN, H. S. u. R. L. CECIL: The rationale of specific therapy in *Pneumococcus pneumoniae*. *J. amer. med. Assoc.* **87**, 1709—1715 (1926).
 BANZHAF: The distribution of the immune bodies occurring in types I-, II- and III-anti-pneumococcus serum. *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **22**, 359 (1925).
 BARACH, ALVAN L.: Rate of development of pneumococcus immunity. *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **25**, 558—560 (1928).
 — u. MAX SOROKA: Factors involved in the production of immunity with pneumococcus vaccine. I. Active and passive immunity during the first seven days after injection of antigen. *J. of exper. Med.* **48**, 83—104 (1928).
 BAUER, JOHN T. u. ST. CLAIR HUSTON: *Pneumococcus* types in acute mastoiditis and „primary“ pneumococcus meningitis. *Prelim. report. J. amer. med. Assoc.* **90**, 1429—1430 (1928).
 BENZ, H. J.: Pneumonia quarantine. *Amer. J. publ. Health* **18**, 433—438 (1928).
 BERGER u. ENGELMANN (1): Einheit der Pneumokokken und Streptokokken. *Dtsch. med. Wschr.* **1925**, Nr 32.
 — (2): Über Änderungen des serologischen Typs bei einem *Pneumococcus*. *Klin. Wschr.* **1926**, 599—600.
 — u. SILBERSTEIN: Inulinvergärung in der Streptokokken-, Pneumokokkengruppe. *Klin. Wschr.* **1926**, Nr 49.
 BLAKE u. CECIL: Studies on experimental pneumonia. I.—III. *J. of exper. Med.* **31**, 403, 445, 499 (1920).
 BONNAHON, J.: Contribution à l'étude bactériologique des suppurations auriculaires à microbes pyogènes aérobie. *Presse méd.* **1930**, 1370.
 BRAND, W. u. R. KOCHMANN: Die Behandlung der Bronchopneumonie im Säuglings- und Kleinkinderalter mit Pneumokokkenserum. *Münch. med. Wschr.* **1926**, 479.
 VAN DEN BRANDEN, F. u. L. FORMARA: Résultats de la vaccination antipneumococcique appliquée aux indigènes de Léopoldville. *Ann. Soc. belge Méd. trop.* **6**, 219 (1926).
 BRUNDLAGE, DEAN K.: Importance of respiratory diseases as a cause of disability among industrial workers. *Publ. Health Rep.* **1928**, 603.
 BUCHHOLZ, LEO: Über die Beziehungen der Enterokokken zu den Milchsäurestreptokokken und Pneumokokken. *Jb. Kinderheilk.* **124**, 347—356 (1929).
 BULL, C. G. u. C. H. MCKEE (1): The sensitization of rabbits to products of the pneumococcus resulting from an acute infection with this organism. *Amer. J. Hyg.* **9**, 666—681 (1929).
 — (2): Respiratory immunity in rabbits. II. Intranasal infection and immunization with pneumococci. *Amer. J. Hyg.* **7**, 627—634 (1927).
 — (3): Respiratory immunity in rabbits. VI. The effects of immunity on the carrier state of the pneumococcus and *Bacillus bronchisepticus*. *Amer. J. Hyg.* **8**, 723—729 (1928).
 — (4): Respiratory immunity in rabbits. VII. Resistance to intranasal infection in the absence of demonstrable antibodies. *Amer. J. Hyg.* **9**, 490—499 (1929).

- BULL, C. G. u. C. H. MCKEE (5): Respiratory immunity in rabbits. VIII. Rabbits immunized with pneumococcus types II, III and IV resist intranasal infection with type I. *Amer. J. Hyg.* **10**, 229—235 (1929).
- u. SHAU MING TAO: A method for determining the antipneumococcal properties of whole blood and the productive power of immune serum. *Amer. J. Hyg.* **7**, 648—661 (1927).
- BULLOWA, JESSE G. M. (1): Use of antipneumococcal refined serum in lobar pneumonia. *J. amer. med. Assoc.* **90**, 1354—1358 (1928).
- (2): The serum treatment and its evaluation in lobar pneumonia. *Bull. N.Y. Acad. Med.* **5**, 328—362 (1929).
- (3): Serum treatment of the Pneumococcus pneumonias. *Brit. med. J.* **1**, 943—946 (1929).
- BÜRGER: Studien zum Erkältungsproblem. *Schriften der Königsberger gelehrten Gesellschaft.* Halle a/S. 1929.
- u. HERZ: Über das Vorkommen der verschiedenen Pneumokokkentypen. *Zbl. Bakter. Orig.* **91**, 42 (1923/24).
- BURGESS, ALEXANDER M.: Sudden death following the administration of concentrated pneumococcus serum. *J. amer. med. Assoc.* **93**, 768 (1929).
- BURHANS u. GERSTENBERGER: The protective power of infants and maternal serum against pneumococci. *Amer. J. Dis. Childr.* **28**, 415 (1924).
- CASTELLANOS, A.: Die Pneumokokkensepticämien des Kindes. *Bol. Soc. cub. Pediatr.* **2**, 331—366 (1930).
- CÉCIL (1): Immunisation against pneumonia. *Medicine* **4**, 395 (1925).
- (2): The specific treatment of lobar pneumonia. *Arch. int. Med.* **41**, 295 (1930).
- u. AUSTIN: Results of prophylactic inoculation against pneumococcus in 12519 men. *J. of exper. Med.* **28**, 19 (1918).
- u. BALDWIN: The treatment of lobar pneumonia with subcutaneous infection of pneumococcus antibody solution. *J. of Pharmacol.* **24**, 1 (1924).
- u. BLAKE: Studies in experimental pneumonia. IV, V, VI und VII. *J. of exper. Med.* **31**, 519, 657, 685; **32**, 1 (1920).
- u. LARSEN: Clinical and bacteriological study of 1000 cases of lobar pneumonia etc. *J. amer. med. Assoc.* **79**, 343 (1922).
- u. N. PLUMMER: Pneumococcus Type I Pneumonia. *J. amer. med. Assoc.* **95**, 1547—1553 (1930).
- u. STEFFEN: Studies in pneumococcus immunity. I. *J. of exper. Med.* **34**, 245 (1921); II. *J. of exper. Med.* **38**, 149 (1923); IV. *Bull. Hyg. Labor. Washington* **141**, 1 (1925); V. *Bull. Hyg. Labor. Washington* **141**, 19 (1925).
- u. VAUGHAN: Results of prophylactic vaccination against pneumonia at camp Wheeler. *J. of exper. Med.* **29**, 457 (1919).
- H. S. BALDWIN u. N. P. LARSEN: Clinical and bacteriologic study of two thousand typed cases of lobar pneumonia. I: *Arch. int. Med.* **40**, 253—280 (1927). II: *Trans. Assoc. amer. Physicians* **41**, 208—223 (1926).
- u. SUTLIFF: The treatment of lobar pneumonia with concentrated antipneumococcus serum. *J. amer. med. Assoc.* **91**, 2035—2042 (1928).
- CHAILLONS, J. u. L. COTONI: Étude expérimentale du traitement de la kératite pneumococcique par les sérums et les vaccins. *Ann. Inst. Pasteur* **39**, 685 (1925).
- CHAPIN: Pneumococcus infections. *Bull. Ayer clin. Labor.* **1925**, Nr 9, 16.
- CHENEY (1): Types of pneumococci found in corneal ulcers. *Internat. Congr. Ophthalm. Washington* **1922**, 378.
- (2): „The common cold“, etiology, prevention and treatment. *Amer. J. publ. Health* **1928**, 15.
- CHICKERING: The concentration of the protective bodies in antipneumococcus serum. *J. of exper. Med.* **22**, 248 (1915).
- CHLOUGH, M. C.: A study of pneumococci reacting with antipneumococcus sera of types I, II a. III etc. *J. of exper. Med.* **30**, 123 (1919).
- CHRISTENSEN (1): Sur le classement des types des pneumocoques par fixation du complément après absorption. *C. r. Soc. Biol. Paris* **86**, 459 (1922).
- (2): Studies on the pneumococcus types. *Kopenhagen* 1923.
- (3): Pneumococcus types. *Acta path. scand. (Københ.)* **2**, 1 (1925).

- CLOUGH, W. P.: The protective power of normal human serum against pneumococci. *Bull. Hopkins Hosp.* **35**, 330 (1924).
- CLOWES, G. H. A., W. A. JAMIESON u. J. S. OLSONI: On a specific pneumococcus antitoxin. *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **23**, 334—337 (1926).
- MCCLURE, W. ST. C.: The incidence of pneumonia. *Proc. roy. Soc. Med.* **20**, Nr 7 (1927).
- COLE (1): Etiology of the pneumonias. *N. Y. State J. Med.* **19**, 253 (1919).
- (2): Serum treatment in type I lobar pneumonia. *J. amer. med. Assoc.* **93**, 741—747 (1929).
- u. MOORE: The production of antipneumococcic serum. *N. Y. State J. Med.* **26**, 537 (1917).
- CONNER: Experiences in New York Hospital with the treatment of lobar pneumonia with the serumfree solution of pneumococcus antibodies. *Amer. J. med. Sci.* **164**, 832 (1922).
- COOPER, G.: Mucous membrane immunity to pneumococci in rabbits. *J. inf. Dis.* **38**, 419 (1926).
- M. EDWARDS u. G. ROSENSTEIN: The separation of types among the pneumococci hitherto called group IV and the development of therapeutic antiserum for these types. *J. of exper. Med.* **49**, 461—474 (1929).
- COTONI: Présence du pneumocoque dans le sang des pneumoniques. *Ann. Inst. Pasteur* **27**, 289 (1913).
- u. N. CHAMBRIN: Sur l'immunité passive obtenue à l'aide du pneumocoque III. *Ann. Inst. Pasteur* **45**, 706—726 (1930).
- u. TRUCHE: Agglutination des Pneumocoques. *Ann. Inst. Pasteur* **26**, 311 (1912).
- — u. RAPHAEL (1): Pneumocoques et affections pneumococciques. Monographie Inst. Pasteur. Paris 1922.
- — — (2): The pneumococcus and pneumococcal affections. London 1924.
- COVENTRY, A. FRANCES: The protective and curative action of large doses of pneumococcus antiserum in mice. *Amer. J. Hyg.* **7**, 515—541 (1927).
- CRUVELHIER: Action du sérum antipneumococcique au cours de la pneumonie et dans les complications de la grippe. *Ann. Inst. Pasteur* **33**, 448 (1919).
- CURPHEY, TH. I. u. HERMANN B. BARUCH: A practical method for the immunization of horses by type specific pneumococcic pleural exudates. *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **26**, 687—688 (1929).
- DAWSON, MARTIN H. (1): The interconvertibility of „R“ and „S“ forms of pneumococcus. *J. of exper. Med.* **47**, 577—591 (1928).
- (2): The transformation of pneumococcal types I. The conversion of R forms of pneumococcus into S forms of the homologous type. II. The interconvertibility of type-specific S pneumococci. *J. of exper. Med.* **51**, 99—147 (1930).
- OSWALD T. AVERY: Reversion of avirulent „rough“ forms of pneumococcus to virulent „smooth“ types. *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **24**, 943—945 (1927).
- u. R. H. P. SIA: The transformation of pneumococcal types in vitro. *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **27**, 989—990 (1930).
- DICK, STAVELY J.: The specific treatment of pneumonia. *Lancet* **1925 II**, 1110.
- DOCHEZ: The presence of protective substances in human serum during lobar pneumonia. *J. of exper. Med.* **16**, 665 (1912).
- u. AVERY: The occurrence of carriers of disease-producing types of pneumoc. *J. of exper. Med.* **22**, 105 (1915).
- DUBOS, R.: The bacteriostatic action of certain components of commercial peptones as affected by conditions of oxidation and reduction. *J. of exper. Med.* **52**, 331—345 (1930).
- DUCHON, L.: La lyso-vaccinothérapie des bronchopneumonies et précisions sur la rôle du bacille de la diphtérie. *Presse méd.* **1929**, 203—206.
- DUFOURT, A. u. SÉDALLIAN, P.: L'étiologie et la prophylaxie des broncho-pneumonies. *Presse méd.* **1927**, 1443.
- EGUCHI, CH. (1): Versuche über Infektion und Immunisierung junger und alter Mäuse und Meerschweinchen mit Pneumokokken und Streptokokken durch Fütterung und Inhalation. *Z. Hyg.* **105**, 74 (1925).
- (2): Versuche über Vererbung der Immunität gegen Pneumokokken. *Z. Hyg.* **105**, 265 (1925).

- ENDERS, J. F.: A type specific substance distinct from the specific carbohydrate in pneumococcus type I. *J. of exper. Med.* **52**, 235—252 (1930).
- ENGELMANN, BR.: Weiterer Beitrag zur Frage der Einheit der Pneumokokken und Streptokokken. *Zbl. Bakter. Orig.* **98**, 304—307 (1926).
- FALK, S. H. u. S. Y. YANG: Studies on respiratory diseases. XXVI. The lysis of pneumococci by sodium oleate. *J. inf. Dis.* **38**, 8—13 (1926).
- u. M. A. JACOBSON: Studies on respiratory diseases. XXVIII: The electrophoretic potentials, the dissolution and the serum agglutination of pneumococci in the presence of sodium oleate. *J. inf. Dis.* **38**, 188—192 (1926).
- FELTON, L. D. (1): A study of the isolation and concentration of the specific antibodies of antipneumococcus sera. *Boston med. J.* **190**, 819—825 (1924).
- (2): The units of protective antibody in antipneumococcus serum and antibody solution. *J. inf. Dis.* **43**, 531—542 (1928).
- (3): A method of concentration of pneumococcus antibody. *J. inf. Dis.* **43**, 543 bis 553 (1928).
- (4): The protective substance in antipneumococcus serum. *J. inf. Dis.* **37**, 199—224 (1925); **37**, 309—320 (1925); **42**, 248—255, 256—262 (1928).
- (5): The variables in the mouse. Protection test of antipneumococcus serum. *J. of Immun.* **19**, 485—509 (1930).
- (6): A study of the neutralizing substance of the pneumococcus. *J. of Immun.* **19**, 511—533 (1930).
- u. G. HOWARD BAILEY: The immunological characteristics of a water-insoluble protein in type I antipneumococcus sera. *J. of Immun.* **11**, 197—214 (1926).
- u. DOUGHERTY: Studies on virulence. I.—III. *I. Bull. Hopkins Hosp.* **34**, 262 (1923); *II./III. J. of exper. Med.* **39**, 137, 155 (1924).
- u. KAUFFMANN, G.: The action of enzymes on the protective antibody of pneumococcus. *J. of Immun.* **13** (1927).
- FELTY, A. R. u. HEATHEY, C. A.: A clinical and bacteriological study on the nasal passages in lobar pneumonia. *J. amer. med. Assoc.* **86**, 1195 (1926).
- FERGUSON, R. FERGAS, A. F. C. DAVEY u. W. W. C. TOPLEY: The value of mixed vaccines in the prevention of the common cold. *J. of Hyg.* **26**, 98 (1927).
- FERRI, UMBERTO: Osservazioni su di una da pneumococco nel lattante. *Clin. ed Igiene infant.* **4**, 471—487 (1929).
- FLEMING u. NEILL: Studies on bacterial enzymes. III. *J. of exper. Med.* **45**, 169 (1927).
- FRAENKEL, A.: Spezielle Pathologie und Therapie der Lungenkrankheiten. Berlin u. Wien: Urban u. Schwarzenberg 1904.
- FRÄNKEL, A.: *Ther. Mh.* **1915**, 533.
- FRANCIS, jr. TH. u. W. S. TILLET: Cutaneous reactions in pneumonia. The development of antibodies following the intradermal injection of type-specific polysaccharide. *J. of exper. Med.* **52**, 573—585 (1930).
- FREEDLANDER, B. L.: The production of potent antipneumococcus serum in rabbits. *J. inf. Dis.* **43**, 137—144 (1928).
- FRIEDEMANN, U.: Über die verschiedenen Formen der Pneumonie, ihre Epidemiologie, Pathogenese und Therapie. *Med. Klin.* **1929**, Nr 42.
- GASKEL, J. F. (1): Pulmonary lesions due to the pneumococcus. *Brit. med. J.* **2**, 61 (1925).
- (2): Seasonal variation in pneumococcal virulence. *J. of Path.* **30**, 568—569 (1927).
- (3): The pathogenic values of pneumococcal types; The lesions produced in relation to virulence. *J. of Path.* **31**, 613—628 (1928).
- GASPARI, L. EMIDIO., L. WILLIAM, FLEMING u. JAMES M. NEILL: Immunological properties of a typical (S-producing) and a degraded (non-S-producing) strain of type II pneumococcus with special reference to protective antibodies. *J. of exper. Med.* **46**, 101—111 (1927).
- GATÉ, J. u. HENRI GARDÈRE: Autovaccinothérapie de la pneumonie. Technique rapide. Résultats cliniques. *C. r. Soc. Biol. Paris* **99**, 817—819 (1928).
- GAY u. CHICKERING: Concentration of the protective bodies in antipneumococcus serum etc. *J. of exper. Med.* **21**, 389 (1915).
- GILBERT, RUTH u. C. K. DAVENPORT: Failure of the mouse test to demonstrate the presence of type I pneumococcus in sputum. An unusual instance. *J. Labor. clin. Med.* **12**, 944, 945 (1927).

- GLYN u. DIGBY: Bacteriol. and clinical observations on pneumonia etc. Med. Res. a. Council Spec. Rep. Nr 79.
- GONDOLF, HAROLD G.: A rapid method for typing in pneumococcal meningitis. Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **24**, 295 (1927).
- GONZALEZ, PH.: Essais de classification des pneumocoques en Chili. C. r. Soc. Biol. Paris **105**, 244—245 (1930).
- GOODNER, KENNETH (1): Experimental intradermal pneumococcus infection in rabbits. J. of exper. Med. **48**, 1—20 (1928).
- (2): Further experiments with the intradermal pneumococcus infection in rabbits. J. of exper. Med. **48**, 413—429 (1928).
- (3): A method for comparison of antipneumococcus sera. J. of Immun. **17**, 279—283 (1929).
- (4): Experiments on the concentration of antipneumococcic and antimeningococcic horse sera. J. of Immun. **19**, 473—483 (1930).
- GORDON: The relationship of the pneumococcus to acute infections of the upper respiratory tract in man. J. inf. Dis. **29**, 437 (1921).
- GORGAS: Recommendation as to sanitation concerning employees of the mines on the rand. Johannesburg 1914.
- GOTSCHLICH, E.: Handbuch der Hygiene von GRUBER, RUBNER u. FICKER, Bd. 3, Abt. 1. 1912.
- GOTTSTEIN, A.: Rechnende Epidemiologie, in: Ergebnisse der Hygiene, Bakteriologie, herausgeg. von W. WEICHARDT, Bd. 10. Berlin: Julius Springer 1929.
- MAC GREGOR, R. AGNES: Acute pneumonia in early childhood. II. Pathology of acute pneumonia in early childhood. Brit. med. J. **1927**, 584—589.
- GRENET, H.: Traitements spécifiques des bronchopneumonies infantiles. Presse méd. **1927**, 1444.
- GRIFFITH, FRED. (1): Inhalation experiments on mice with pneumococci. J. of Hyg. **25**, 1 (1926).
- (2): The significance of pneumococcal types. J. of Hyg. **27**, 113—159 (1928).
- GROSSER, R.: Beitrag zur Pathogenese der croupösen Pneumonie. Z. Kinderheilk. **50**, 55—70 (1930).
- GRUMBACH, A. (1): Beitrag zur Frage der Bakterienvariabilität. Schweiz. med. Wschr. **1929**.
- (2): Dissoziationserscheinungen an Pneumokokken. Zbl. Bakter. I Orig. **120**, 245—249 (1931).
- GUNDEL, M. (1): Die Enterokokken. Zbl. Bakter. Orig. **109**, 384—392 (1928).
- (2): Das biologische System der Streptokokken. Zbl. Bakter. Orig. **115**, 44—66 (1929).
- (3): Zur Nomenklatur der Enterokokken und Streptokokken. Zbl. Bakter. Orig. **118**, 68—74 (1930).
- (4): Bakteriologie und Klinik seltener Streptokokkeninfektionen. Dtsch. Arch. klin. Med. **168**, 129—155 (1930).
- (5): Zur Frage einer Behandlung der Pneumonia crouposa mit Rekonvaleszentenserum. Klin. Wschr. **10**, 728—730 (1931).
- (6): Epidemiologie, Pathogenese und spezifische Therapie der Pneumonie. Ref. 14. Verslg dtsch. Ver.igg Mikrobiol. Heidelberg, 28.—30. Mai 1931. Zbl. Bakter. I Orig. **1931**, im Druck.
- u. SEEBER, F.: Die klinische Bedeutung der Enterokokken im Magendarmkanal. Dtsch. Arch. klin. Med. **164**, 190—201 (1929).
- u. LINDEN, H. (1): Die Bedeutung des Tierversuches für die bakteriologische Diagnose der Influenza und Pneumonie. Klin. Wschr. **1930**, 1402—1405.
- — (2): Über die Verbreitungsweise der menschlichen Pneumokokkeninfektionen. Z. Hyg. **112**, 1—39 (1931).
- — (3): Experimentelle und epidemiologische Studien zum Influenzaproblem. Arch. f. Hyg. **105**, 133—167.
- — (4): Bakteriologische Untersuchungen an Leichenlungen unter besonderer Berücksichtigung ihrer Bedeutung für das Pneumonieproblem. Z. Hyg. **112** (1931), im Druck.
- — (5): Die Flora der Mundhöhle Gesunder und ihre Bedeutung für die Pathogenese der Erkrankungen der Atmungsorgane. Zbl. Bakter. I Orig. **121**, 349 (1931).
- u. CH. WASU: Die Bedeutung der Virulenz für die Pathogenese menschlicher Pneumokokkenkrankungen. Z. Hyg. **112**, 436—462 (1931).

- GUTFELD, F. VON u. E. NASSAU: Die immunbiologische Einstellung gesunder und kranker Kinder gegenüber Pneumokokken. *Jb. Kinderheilk.* **112**; III. F. **62**, H. 3/4, 135—148 (1926).
- HABBE, KARL: Zur Bakteriologie bei Lungenentzündungen des Menschen. *Dtsch. med. Wschr.* **1929** II, 1506—1508.
- HAENDEL, LUDWIG u. LUDWIG LANGE: Beitrag zum biologischen Verhalten der Pneumokokken. *Z. Hyg.* **110**, 1—21 (1929).
- HALLERMANN, A. u. H. KÄHLER: Über die Typeneinteilung der Pneumonie und ihre Behandlung mit Serum. *Klin. Wschr.* **9**, Nr 14, 650—652 (1930).
- HARKAVY, J.: Pneumococcus meningitis, recovery with serum therapy. *J. amer. med. Assoc.* **90**, 597—599 (1928).
- HARTWICH, A.: Die Behandlung der Pneumonie mit typenspezifischem Serum. *Zbl. inn. Med.* **1929**, 361—367.
- HAYHURST, EMERY R.: Resistance to pneumococcus infection as influenced by breathing of gas combustion products. *Amer. J. publ. Health* **1928**, 439.
- HAZAY, L.: Die praktische Bedeutung der Pneumococcustypen im Kindesalter. *M Schr. ung. Med.* **10** (1929).
- HEIDELBERGER, MICHAEL, WALTHER F. GOEBEL u. OSWALD T. AVERY: The soluble specific substance of pneumococcus III. *J. of exper. Med.* **42**, 72 (1925).
- u. R. H. P. SIA u. F. E. KENDALL: Specific precipitation and mouse protection in type I antipneumococcus sera. *J. of exper. Med.* **52**, 477—483 (1930).
- HILGERMANN, R. (1): Neue Ziele und Wege der Chemotherapie. *Münch. med. Wschr.* **1930**, 1477—1480.
- (2): Die Chemotherapie der Pneumokokkeninfektion. *Münch. med. Wschr.* **1930**, 1480 bis 1483; *Z. exper. Med.* **74**, 232—257 (1930).
- HINTZE, K.: Untersuchungen und Beobachtungen an Pneumokokken. *Zbl. Bakter. I Orig.* **99**, 419—438 (1926).
- HIRSCH, A.: Handbuch der historisch-geographischen Pathologie, 2. Aufl. Stuttgart: Ferdinand Enke 1886.
- HUGHES, T. P.: Acid agglutination zones of typical and variant pneumococci. *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **27**, 804—809 (1930).
- HUNTOON, F. M.: Pneumococcus antibody solution. *J. Labor. clin. Med.* **11**, 759—762 (1926).
- JULIANELLE, L. A.: Reactions of rabbits to intracutaneous injections of pneumococci and their products. I—VI. *J. of exper. Med.* **51**, 441—657 (1930).
- u. O. T. AVERY: Intracutaneous vaccination of rabbits with pneumococcus I—III. *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **26**, 224—225, 226—227, 227—229 (1928).
- KAPSINOW, R.: Acute pneumococcus endocarditis following extraction of teeth. *J. amer. med. Assoc.* **95**, 409 (1930).
- KIMURA, R.: Weitere Versuche über aktive Immunisierung per os gegen Pneumokokken. *Z. Hyg.* **107**, 390—395 (1927).
- SUKNEFF u. HANS MEYER: Auftreten verschiedener Varianten von Pneumokokken bei Züchtung im Immunserum. *Z. Hyg.* **109**, 51—77 (1928).
- KIRCHHOFF, H.: Pneumokokkenperitonitis. *Zbl. Chir.* **1930**, Nr 35.
- KLEINSCHMIDT, H.: Verschiedene Pneumokokkentypen unter Optochineinwirkung. *Klin. Wschr.* **1930**, Nr 8, 357—358.
- KNEELAND jr. YALE: Studies on the common cold. III. *J. of exper. Med.* **51**, 617—624 (1930).
- KOLLE, W. u. H. HETSCH: Die experimentelle Bakteriologie und die Infektionskrankheiten. I. u. II., 7. Aufl. Berlin u. Wien: Urban u. Schwarzenberg 1929.
- KONN, L. u. RAFIDISON: Vaccinothérapie et vaccinoprophyllacie antipneumococcique à Tanarive. *Bull. Soc. Path. exot. Paris* **19**, 521—528 (1926).
- KRAMÁR, E. u. D. GYÜRE: Untersuchungen über die Immunbiologie der Lungenentzündungen. I. Pneumokokkentypen und Hautreaktion. II. Pneumokokkenhautreaktion und humorale Antikörper. III. Mechanismus und immunbiologische Bedeutung der Pneumokokkenhautprobe. IV. Die experimentelle Pneumonie. *Arch. Kinderheilk.* **39**, 73—96 (1929); **91**, 278—283 (1930).
- KRUSE: Ursachen der Lungenentzündung. *Zbl. allg. Gesdh.pfl.* **32**, 303—338 (1913).
- LAMBERT, A.: Use of mixed stock vaccine in pneumonia. *J. amer. med. Assoc.* **87**, 56 (1926).

- LARSON, W. P.: A report on the preparation of pneumococcic antitoxin. *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **23**, 497—498 (1926).
- LARSON u. NELSON: The antigenic properties of pneumococci and streptococci treated with sodium ricinoleate. *Proc. Soc. exper. Biol.* **22**, 357 (1925).
- LAUCHE, A. (1): Über das Problem der lobären Pneumonie vom Standpunkt des Pathologen. *Klin. Wschr.* **1928 II**, 2421—2424.
- (2): Die Entzündungen der Lunge und des Brustfells. *Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie*, herausgeg. von F. HENKE u. O. LUBARSCH, Bd. 3, I. Teil, S. 531—898. Berlin: Julius Springer 1928.
- LECHNER, A.: Die spezifische Serumbehandlung der Pneumonie. *Klin. Wschr.* **1928**, 1325 bis 1327.
- LEDERER, R.: Der Wintergipfel der Atmungserkrankungen I und II. *Z. Kinderheilk.* **46**, 723—747 (1928).
- LEHMANN, HANS (1): Die Bedeutung der Lungenentzündung als Todesursache. *Arch. f. Hyg.* **95**, 40—68 (1924).
- (2): Weitere Betrachtungen über die Lungenentzündung als Todesursache. *Arch. f. Hyg.* **102**, 203—226 (1929).
- LESSNE, E., MARQUÉZY, HÉRAUX u. STIEFFEL: La thérapie des bronchopneumonies. *Presse méd.* **1927**, 1445.
- LEVINTHAL, W.: Umwandlung avirulenter Pneumokokken in virulente. *Klin. Wschr.* **1926**, 2020—2021, Nr 43.
- LÉVY u. BRUHL: Recherches sur le pneumocoque III (*Pneumococcus mucosus*). Origine, caractères généraux et virulense de 20 échantillons. *Ann. Inst. Pasteur* **41**, 458—472 (1927).
- LICHTENSTEIN, H.: Die Serumbehandlung der croupösen Pneumonie. *Med. Klin.* **1929**, 1966.
- LISTER: Prophylactic inoculation of man against pneumococcal infections. *S. afric. med. Res.* **1917**, Nr 10.
- LITTON, W. G.: Note on the bacteriology of bronchopneumonia of children. *Arch. Dis. Childh.* **4**, 283—290 (1929).
- LOESCHKE (1): Die Pathologie der Kinderpneumonien. *Mshr. Kinderheilk.* **41**, 135—152.
- (2): Untersuchungen über die croupöse Pneumonie. *Beitr. path. Anat.* **86**, 201—223 (1931).
- LOEWY, G. Analyse chimique des bactéries et aspects chimiques de l'immunité. *Presse méd.* **1929**, 752—753.
- VAN LOGHEM, J. J. (1): Epidemiologische bijdrage tot de Kennis van de ziekten der ademhalingsorganen. *Nederl. Tijdschr. Geneesk.* **1**, 6 (1928).
- (2): An epidemiological contribution to the knowledge of the respiratory diseases. *J. of Hyg.* **28**, 33—54 (1928).
- LORD, F. T. u. G. E. NESCHE: Antibody and agglutinin in pneumococcus pneumonia. *J. of exper. Med.* **50**, 449—453 (1929).
- u. E. L. PERSONS: Certain aspects of mouse protection tests for antibody in pneumococcus pneumonia. *J. of exper. Med.* **53**, 151—158 (1931).
- LUNGSGAARD: Pneumococcus types and the incidence of pneumococci on the normal conjunctiva. *Comm. Inst. Sérothér. Danois* **1924**, 15.
- LYON: Bacteriological studies of 165 cases of pneumonia. *Amer. J. Dis. Childr.* **23**, 72 (1922).
- MAEJI, J. (1): Studien über die Pneumokokken. I. Versuche in vivo. II. Versuche über die orale Immunisierung junger Tiere mit dem Pneumokokkentypus III. III. Wirkungen der Chemikalien auf die Pneumokokken. *Acta Scholae med. Kioto* **12**, 295—301, 405—413, 415—423 (1929).
- (2): Das Pneumokokkenantivirus. I. Versuche an Mäusen und Meerschweinchen. *Z. Immun.forsch* **65**, 35—40 (1930). II. u. III. *Acta Scholae med. Kioto* **12**, 425—440, 441—443 (1930).
- MALONE: A note on a series of cases of pneumonia treated with pneumococcus vaccine. *Indian J. med. Res.* **12**, 105 (1924).
- MARGINESCU u. CORDA: Studi sui pneumococchi II. *Atti Accad. Fisiocritici Siena* **15**, 1 (1924).

- MEANS, J. W.: The incidence of pneumococcus types in pneumonia in Pittsburgh. *Atlantic med. J.* **30**, 499—503 (1927).
- MEYER, FRITZ (1): Die Pneumokokkenserumtherapie in: *Handbuch der experimentellen Therapie, Serum- und Chemotherapie. Ergänzungsband von A. WOLFF-EISNER.* München 1931.
- (2): Die spezifische Behandlung der Pneumokokkenpneumonie. *Ther. Gegenw.* **7** (1930).
- MEYER, H.: Über aktive Immunisierung von Mäusen durch in Na. taurocholic. gelöste Pneumokokken. *Z. Hyg.* **107**, 416 (1927).
- u. SUKNEFF, W. W.: Über die immunisierende Wirkung von avirulenten Pneumokokken und von Kulturfiltraten und Auflösungen virulenter Pneumokokken. *Z. Hyg.* **109**, 78—92 (1928).
- MEYER, L. F.: Die Lungenentzündungen im frühen Kindesalter. *Z. ärztl. Fortbildg* **1931**, 37—40.
- MOORE: A note on the types of pneumococci causing acute lobar pneumonia in Dublin. *Ir. J. med. Sci.* **5**, 1 (1923).
- MÜLLER: Auftreten und Bedeutung von bactericiden Schutzstoffen des Blutes im Verlaufe der kruppösen Pneumonie. *Z. Hyg.* **97**, 26 (1923).
- NAKAJIMA, H.: Experimental studies on the pneumococcus immunisation by intratracheal route. *Sci. Rep. Gov. Inst. inf. Dis. Tokyo Univ.* **6**, 97—109 (1927).
- NAKAMURA, M.: Etude expérimentale sur l'inflammation de l'organe d'ouïe provoquée par le diplocoque de la pneumonie. *Fukuoka-Ikwadaigaku-Zasshi (jap.)* **20**, 823—850 (1927).
- NEIL, CHARLES: Acute pneumonia in early childhood. I. Incidence and mortality of the disease in early infancy. *Brit. med. J.* **1927**, 582—584, 587—589.
- NEUFELD (1): Neue Forschungsergebnisse über Pneumonie. *Dtsch. med. Wschr.* **1922**, Nr 2.
- (2): Über die Veränderlichkeit der Krankheitserreger. *Dtsch. med. Wschr.* **1924**, Nr 1; *Zbl. Bakter. Orig.* **93**, Beih. 41 (1924).
- u. MEYER: Über die Bedeutung des Reticuloendothels für die Immunität. *Z. Hyg.* **103**, 595 (1924).
- u. UNGERMANN: Über experimentell erzeugte Pneumonien und ihre Beeinflussung durch Antipneumokokkenserum. *Zbl. Bakter. Ref.* **54**, Beih., 71 (1912); *Berl. klin. Wschr.* **1911**, 717, 1010.
- u. LEVINTHAL, W.: Beiträge zur Variabilität der Pneumokokken. *Z. Immun.forschg* **55**, 324—340 (1928).
- u. SCHNITZER, R.: Pneumokokken. *Handbuch der pathogenen Mikroorganismen von W. KOLLE, R. KRAUS u. P. UHLENHUTH*, Bd. 4. 1928.
- u. ETINGER-TULCZYNSKA, R.: Untersuchungen zur Gallenlösung der Pneumokokken. *Arch. f. Hyg.* **103**, 107—123 (1930).
- NEUMANN, R. u. H. HAPPE: Zur Bakteriologie und spezifischen Prophylaxe der Säuglingspneumonie. *Mscr. Kinderheilk.* **45**, 141—151 (1929).
- NICHOLLS u. SPAETH: The relation between fatigue and the susceptibility of guineapigs to infections of type I pneumococcus. *Amer. J. Hyg.* **2**, 527 (1922).
- NICOLAU, J. u. SÉDALLIAN, P.: Répartition des pneumocoques dans pneumococcie expérimentale de la souris blanche. *C. r. Soc. Biol. Paris* **98**, 708—710 (1928).
- NOBÉCOURT u. PARAF: Étude des pneumocoques isolés dans une crèche d'hôpital. *Bull. Soc. Méd. Paris* **43**, 687 (1919).
- ODELL, H. R.: Observations on the standardization of antipneumococcus serum by the protection test. *J. of Immun.* **18**, 73—85 (1930).
- D'OELSNTZ: La séro-vaccinothérapie des bronchopneumonies de l'adulte et de l'enfant d'après 200 cas observés en 4 ans. *Presse méd.* **1926**, 506.
- OLIVER (1): A rapid method of pneumococcus typing. *J. inf. Dis.* **31**, 1920 (1927).
- (2): Further observations on a rapid method of pneumococcus typing. *J. inf. Dis.* **29**, 518 (1921).
- OLMSTEAD: An antigenic classification of the group IV pneumococci. *J. of Immun.* **2**, 425 (1917).
- OLSON, J. G. (1): Studies on a specific pneumococcus toxin. *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **23**, 295 (1926).
- (2): Further studies on a specific pneumococcus toxin. *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **23**, Nr 5, 331—334 (1926).

- PARISH, H. J.: The titration of antipneumococcus serum. *J. of Path.* **33**, 729—737 (1931).
- PARK, W. H. (1): Value of the newly identified types in the study of the epidemiology of pneumococcus infections. *Amer. J. publ. Health* **20**, 403—407 (1930).
- (2): Pneumonia. I. The types of pneumococci in adults and children and their significance. *J. State Med.* **38**, 621—637 (1930).
- (3): Pneumonia II. *J. State Med.* **39**, 1—25 (1931).
- (4): Pneumonia. *J. State Med.* **39**, 3—27 (1931).
- u. CHICKERING: Type I Pneumococcus lobare pneumonia *J. amer. med. Assoc.* **73**, 183 (1919).
- u. COOPER, G.: Antipneumococcus serum in lobar pneumonia. Method of administration and dosage. *J. amer. med. Assoc.* **90**, 1349—1351 (1928).
- BULLOWA u. ROSENBLÜTH: The treatment of lobar pneumonia with refined specific antibacterial serum. *J. amer. Assoc.* **91**, 1503—1508 (1928).
- PARKER, J. T. (1): The production of skin necrosis by certain antolysates of pneumococcus (types I und II). *J. of exper. Med.* **47**, 531 (1928).
- (2): Experimental pneumonia in guinea pigs. II. Effect of antiautolysate sera on pneumococcus in guinea pigs. *J. of exper. Med.* **50**, 161—169 (1929).
- u. VAN COY M.: The production and titration of potent horse antipneumotoxin. *J. of exper. Med.* **50**, 103—107 (1929).
- u. A. M. PAPPENHEIMER: Experimental pneumonia in guinea pigs. I. The effect of certain toxic antolysates of pneumococci. *J. of exper. Med.* **48**, 695—707 (1928).
- PAUL, J. R. (1): A comparative study of smooth and rough pneumococcus colonies. *J. of exper. Med.* **46**, 793 (1927).
- (2): The occurrence of rough pneumococci in vivo. *J. of exper. Med.* **46**, 807—817 (1927).
- PEARL: The constitutional element in the etiology of pneumonia. *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **23**, 573—576 (1926).
- PIEPER: Streptokokken und Pneumokokken. *Zbl. Hyg.* **3**, 433 (1923).
- PIERCE, C. C.: Hospitalization of pneumonia cases. *Modern Hosp.* **25**, 487—492 (1925).
- PITTMAN, MARGARET u. S. S. FALK: Studies on respiratory diseases. XXXIV. Some relations of pneumococci. XXXV. The pathology of pneumococcus infections. *J. Bacter.* **19**, 327—361, 363—374 (1930).
- POCKELS, W.: Immunbiologische Studien bei Pneumokokkeninfektionen. *Mschr. Kinderheilk.* **40**, 238—250 (1928).
- POWELL, J. P., R. M. ATWATER u. L. D. FELTON: The epidemiology of pneumonia. A study of pneumococcus carriers among four groups of persons over a period of months. *Amer. J. Hyg.* **6**, 570—592 (1926).
- PRAUSNITZ, C.: Die Standardisierung von Heilseren, serologischen Reaktionen und Impfstoffen. *Erg. Hyg.* **10**, herausgeg. von W. WEICHHARDT. Berlin: Julius Springer 1929.
- QUIROGA, R.: Kulturböden mit Leberextrakt zur Kultur des Pneumococcus. *Rev. Soc. argent. Biol.* **4**, 491—495 (1928); *C. r. Soc. Biol. Paris* **99**, 1517—1519 (1928).
- RAKIETEN, M. L.: A variant obtained directly from pneumococcus Type II. *J. Bacter.* **20**, 1—7 (1930).
- REIMANN, HOBART A. (1): Serological relationships of hypospecific and degraded pneumococci. *J. of exper. Med.* **43**, 107 (1926).
- (2): Studies concerning the relationship between pneumococci and streptococci. *J. of exper. Med.* **45**, 1—10 (1927).
- (3): The occurrence of degraded pneumococci in vivo. *J. of exper. Med.* **45**, 807—814 (1927).
- (4): The reversion of R- to S-pneumococcus. *J. of exper. Med.* **49**, 237—249 (1929).
- RICH, A. R. and J. H. BROWN: Dissociation of allergy from immunity in Pneumococcus infection. *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **27**, 695—696 (1930).
- RIDDERVOLD, J.: Pneumonia crouposa epidemia. *Norsk Mag. Laegevidensk.* **91**, 731—738 (1930).
- RIMPAU, W.: Über das Problem der Entstehung der Erkältungskrankheiten. *Münch. med. Wschr.* **1930**, Nr 48 u. 49, 2065 u. 2102.

- ROBERTSON, O. H., S. T. WOO, S. N. CHEER, L. P. KING: A study of the mechanism of recovery from experimental pneumococcus infection. *J. of exper. Med.* **47**, 317—343 (1928).
- u. SIA: The relation of opsonins to natural resistance against pneumococci. *J. of exper. Med.* **46**, 239 (1927).
- u. M. A. CORNWELL: A study of the resistance of normal human beings to recently isolated strains of pathologic pneumococci. *J. of exper. Med.* **52**, 267—277 (1930).
- E. E. TERRELL, J. B. GRAESER and M. A. CORNWELL: The relation of natural antipneumococcal immunity to the inception of lobar pneumonia. *J. of exper. Med.* **52**, 421—433 (1930).
- ROBINSON, G. H.: The immunologic relations of type IV pneumococci obtained during an epidemic. *J. inf. Dis.* **41**, 417—422 (1927).
- ROGERS, L.: Relationship between pneumonia incidence and climate in India. *Lancet* **1925 I** 1173.
- RÖMER: Experimentelle und klinische Grundlagen für die Serumtherapie der Pneumokokkeninfektion der menschlichen Cornea. Wiesbaden 1909.
- ROSENAU, M. J., L. D. FELTON u. R. M. ATWATER: An epidemiologic study of pneumonia and its mode of spread. *Amer. J. Hyg.* **6**, 463—483 (1926).
- ROSENBLÜTH, M. B.: Relation of bacteremia in lobar pneumonia to prognosis and therapy. *J. amer. med. Assoc.* **90**, 1351—1353 (1928)
- ROSS, V. (1): Immunity to pneumococcus produced in rats by feeding tissues of animals killed by the same organism. *J. of Immun.* **12**, 219, 237, 323 (1926); *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **24**, 273 (1926).
- (2): Immunity against pneumococcus afforded rats by feeding tissues of animals killed by the same germ. *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **23**, 183 (1925); **1926**, 322.
- (3): Oral immunization of rats against pneumococcus types II and III. *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **24**, 697 (1927).
- (4): Immunization against pneumococcus by feeding desiccated or milk suspended organismus. *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **25**, 142—144 (1927).
- (5): Oral immunization experiments with disrupted, dissolved and avirulent pneumococci. Time of appearance of immunity. *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **26**, 565—567 (1929).
- (6): Oral Immunization against the pneumococcus, Use of bile salt dissolved organisms, etc., time of appearance of immunity and dosage. *J. of exper. Med.* **51**, 585—607 (1930).
- (7): Effect of feeding specific polysaccharide on resistance to pneumococcus. *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **27**, 658—660 (1930).
- SABIN, A. B. (1): The „stained slide“ microscopic agglutination test: application (I) rapid typing of pneumococci; (II) determination of antibody. *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **26**, 492—494 (1929).
- (2): The „stained slide“ microscopic agglutination test. Its application to (I) rapid typing of pneumococci; (II) determination of antibody. *Amer. J. publ. Health* **19**, 1148—1150 (1930).
- u. G. B. WALLACE: A method for determining the chillproducing properties of anti-pneumococci serum. *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **27**, 198—199 (1929).
- SAITO, T. u. W. OLRICH: Über die Gewinnung des spezifischen Kohlehydrates der II-Pneumokokken und seine chemischen Eigenschaften. *Z. Hyg.* **109**, 163—169 (1928).
- SAMSOEN, J. u. S. DREYFUS: Essais de prophylaxie et de traitement de la bronchopneumonie par les vaccins polymicrobiens. *Presse méd.* **1927**, 341.
- SASSOON, E.: A note on the use of an organic sulphur compound in coccal infections. *Lancet* **1930 I**, 183.
- SCHAUDIG, H.: Zur Diagnose und Behandlung der kindlichen Diplokokkenperitonitis. *Dtsch. Z. Chir.* **229**, 295—302 (1930).
- SCHIEMANN, OSCAR (1): Die Beziehungen zwischen Typenspezifität, -virulenz und Pathogenität bei Pneumokokken. *Z. Hyg.* **110**, 175—181 (1929).
- (2): Weitere Untersuchungen mit dem Kohlehydrat aus Typ II-Pneumokokken. *Z. Hyg.* **110**, 567—580 (1929).
- u. W. CASPER: Sind die spezifisch präzitatiblen Substanzen der 3 Pneumokokkentypen Haptene? *Z. Hyg.* **108**, 220—257 (1927).

- SCHIEHMANN, OSCAR, H. LOEWENTHAL u. H. HACKENTHAL: Über die immunisierende und shockerzeugende Wirkung von C-haltigen Fraktionen, gereinigter C-Substanz und Lipoiden aus Pneumokokken. *Z. Hyg.* **112**, 315—331 (1931).
- SCHNABEL: Die Blutgifte der Pneumokokken. *Z. Hyg.* **93**, 157 (1921).
- u. KASARNOWSKY: Über Empfindlichkeitsversuche an Bakterien im infizierten Organismus. *Klin. Wschr.* **1923**, Nr 15.
- SCHNITZER u. BERGER: Über die Wirkungsweise des Optochins gegenüber Pneumokokken. *Zbl. Bakter. Orig.* **93**, Beih., 292 (1924).
- MUNTER: Zustandsänderungen der Streptokokken im Tierkörper. I—III. *Z. Hyg.* **93**, **96** u. **94**, 107 (1921); **99**, 366 (1923).
- SCHÖBL, O. u. SELLARDS: Experimental pneumonia in monkeys. *Philippine J. Sci.* **31**, 1—32 (1926).
- SCHOTTMÜLLER: Zur Frage der Serumbehandlung bei Pneumonia crouposa. *Dtsch. med. Wschr.* **1930**, 863.
- SEITZ, A.: Die Pneumokokken in der Umgebung Gesunder und Kranker. *Klin. Wschr.* **1922**, 2369.
- SELIGMANN: Versuche zur Deutung der pneumonischen Krise. *Z. Immun.forschg* **9**, 78 (1911).
- SEYDERHELM, R.: Die Behandlung der Lungenentzündung. *Med. Welt* **1930**, 1610—1612, 1649—1651.
- SHARP, E. A. and FR. G. BLAKE: Host factors in the pathogenesis of pneumococcus pneumonia. *I. J. of exper. Med.* **52**, 501—517 (1930).
- SHIBLEY, G. S., K. S. MILLS u. A. R. DOCHEZ: Studies on the etiology of the common cold. *J. amer. med. Assoc.* **95**, 1553—1556 (1930).
- SIA, R. H. P.: The susceptibility of hamsters and white mice to pneumococcus infections. *Nat. med. J. China* **16**, 65—67 (1930).
- ROBERTSON, O. H. u. S. T. WOO: A study of the mechanism of recovery from lobar pneumonia. *J. of exper. Med.* **48**, 513—532 (1928).
- SICKLES, G. M.: The comparative potency of concentrated and unconcentrated antipneumococcus serum. *J. inf. Dis.* **45**, 490—494 (1929).
- SILBERSTEIN, W.: Zur Frage der Variabilität in der Streptokokken-Pneumokokkengruppe. *Z. Hyg.* **107**, 725—730 (1927).
- SIMPSON, A. S.: A case of pneumococcal meningitis with complete recovery following serum treatment. *Lancet* **1927 I**, 390.
- SINGER u. ADLER (1): Zur Frage der Pneumokokkenimmunität. *Z. Immun.forschg* **41**, 468 (1924).
- — (2): Immunität gegen Pneumococcus Typ III. *Z. Immun.forschg* **41**, 71 (1924).
- SMILLIE, W. G. u. E. L. CALDWELL: A study of pneumonia in a rural area in Southern Alabama. *J. of exper. Med.* **50**, 233—244 (1929).
- SONNENFELD, A.: Serumtherapie der croupösen Pneumonie. *Dtsch. med. Wschr.* **1930**, 569—571.
- STAEHELIN, R.: Die Erkrankungen der Trachea, der Bronchien, der Lungen und der Pleuren. *Handbuch der inneren Medizin*, herausgeg. von G. v. BERGMANN u. R. STAEHELIN, Bd. 2, 2. Hälfte. Berlin: Julius Springer 1930.
- STEWART, F. W. (1): Local specific treatment of experimental pneumococcus meningitis. *J. amer. med. Assoc.* **89**, 1316 (1927).
- (2): Local specific therapy of experimental pneumococcus meningitis. I. II. III. IV. *J. of exper. Med.* **46**, 391 u. 409 (1927); **47**, 1—7, 515—530 (1928).
- STILLMAN, E. G. (1): Contribution to the epidemiology of lobar pneumonia. *J. of exper. Med.* **24**, 651 (1916).
- (2): Further studies on the epidemiology of lobar pneumonia. *J. of exper. Med.* **26**, 513 (1917).
- (3): Presence of bacteria in the lungs of mice. *J. of exper. Med.* **40**, 117 u. 353 (1924).
- (4): Production of immunity in mice by inhalation of pneumococci. *J. of exper. Med.* **40**, 567 (1924).
- (5): A study of atypical type II pneumococci. *J. of exper. Med.* **29**, 251 (1919).
- (6): The development of agglutinins and protective antibodies in rabbits following inhalation of pneumococci. *J. of exper. Med.* **45**, 1057 (1927).

- STILLMAN, E. G. (7): The effect of the route of immunisation on the immunity response to pneumococcus type I. *J. of exper. Med.* **50**, 721—727 (1930).
- (8): Development of agglutinins and protective antibodies in rabbits, after inhalation of type II pneumococci. *J. of exper. Med.* **52**, 225—234 (1930).
- (9): Susceptibility of rabbits to infection by the inhalation of type II pneumococci. *J. of exper. Med.* **52**, 215—224 (1930).
- u. BRANCH, A. (1): Susceptibility of rabbits to infection by the inhalation of virulent pneumococci. *J. of exper. Med.* **44**, 581 (1926).
- — (2): Early pulmonary lesions in partially immune alcoholized mice following inhalation of virulent pneumococci. *J. of exper. Med.* **51**, 275—283 (1930).
- STRYKER: Variations in the pneumococcus induced by growth in immune serum. *J. of exper. Med.* **24**, 49 (1916).
- STULL, A.: A chemical study of type III pneumococci. *J. biol. Chem.* **82**, 641—650 (1929).
- STUPPY, G. W. u. J. S. FALK: The immunization of rabbits against experimental pneumococcus infections. *J. of prevent. Med.* **2**, 175—189 (1928).
- u. CANNON, P. R.: Nature of local immunity in lungs of rabbits immunized against pneumococci. *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **26**, 314—316 (1929).
- SUGG, J. Y., L. V. RICHARDSON u. J. M. NEILL: Studies on immunological relationships among the pneumococci IV. *J. of exper. Med.* **50**, 579—581 (1929).
- SUTLIFF, W. D. (1): An investigation of the reliability of sputum typing for pneumococcus by mouse method. *J. inf. Dis.* **42**, 485—490 (1928).
- (2): Agglutinins and protective bodies in Pneumococcus immunity and application to the control of specific therapy. *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **25**, 292 (1928).
- (3): Constitutional reactions immediately after injection of concentrated serum. *J. of Allergy* **1**, 156 (1930).
- u. D. R. RHOADES: The pneumococcal power of whole blood. I. *J. clin. Invest.* **9**, 43—53 (1930); II. **9**, 55—68 (1930).
- SUTTON, D. C.: Vaccine therapy. *Illinois med. J.* **53**, 280—282 (1928).
- SYGENSTRICKER u. SUTTON: *Bull. J. Hopkins Hosp.* **28**, 312 (1917).
- TAKAMI: Über ein neues Verfahren, gut wirkende Pneumokokkenserum herzustellen. *Tohoku J. of exper. Med.* **6**, 65 (1925).
- TANI: Beiträge zur aktiven Immunisierung gegen Pneumokokken. *Z. Hyg.* **103**, 204 (1924).
- TERRELL, E. E.: Changes in humoral immunity occurring during the early of experimental pneumococcus infection. *J. of exper. Med.* **51**, 425—440 (1930).
- u. O. H. ROBERTSON: Production of experimental lobar pneumonia in the dog. *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **27**, 973—975 (1930).
- THOMSEN u. CHRISTENSEN: Contribution à la connaissance des types de pneumocoque. *C. r. Soc. Biol. Paris* **84**, 327 (1921).
- TILLET, W. S. (1): Studies on immunity to pneumococcus mucosus (type III). I. II. III. *J. of exper. Med.* **45**, 713, 1093 (1927); **46**, 343—356 (1927).
- (2): Active and passive immunity to pneumococcus infection induced in rabbits by immunization with R pneumococci. *J. of exper. Med.* **48**, 791—804 (1928).
- W. F. GOEBEL u. O. T. AVERY: Chemical and immunological properties of a species-specific carbohydrate of pneumococci. *J. of exper. Med.* **52**, 895—900 (1930).
- u. TH. FRANCIS jr. (1): Cutaneous reactions of the polysaccharides and proteins of pneumococcus in lobar pneumonia. *J. of exper. Med.* **50**, 687—701 (1929).
- — (2): Serological reactions in pneumonia with a non-protein somatic fraction of pneumococcus. *J. of exper. Med.* **52**, 561—571 (1930).
- TRANCU-RAINER, M.: Pneumokokken-Vulvovaginitis. *Zbl. Gynäk.* **1930**, 1356—1357.
- TRASK, J. D., CH. O'DONORAN jr., D. M. MOORE and A. R. BEEBE: Studies on pneumonia in children I. *J. clin. Invest.* **8**, 623—653 (1930).
- TRENTI, E.: Tipi e virulenza dei pneumococchi nella polmonite. *Policlinico, sez. prat.*, **1930**, 28.
- TREVAN, J. W.: The accuracy of titration of antipneumococcal serum. *J. of Path.* **33**, 739—748 (1930).
- TRUCHE: Préparation et propriétés de sérum antipneumococcique. *Ann. Inst. Pasteur* **98** (1920).
- UNGERMANN: Eine einfache Methode zur Gewinnung von Dauerkulturen. *Arb. Reichsgesdh.-amt* **51**, 180 (1919).

- UNKADA, S. u. J. KAKO: Über die Schwankungen der Resistenz gegen Pneumokokkeninfektion nach Immunisierung mit Heterobakterien. *Z. Immun.forschg* **67**, 83—90 (1930).
- VAUX, C. J.: Pneumonia from a public health point of view with especial reference to pneumonia quarantine. *J. amer. med. Assoc.* **87**, 1980 (1926).
- VERDINA, C.: Importanza etiologica del pneumococco nelle pneumoniti da aspirazione post-emoftoiche. *Riv. Pat. e Clin. Tbc.* **4**, 207—220 (1930).
- VOGEL, K.: Erfahrungen über Mucosus-Otitis. *Z. Hals- usw. Heilk.* **22**, H. 4, 357—363.
- VOITHENBERG, v.: Die Behandlung der akuten fibrinösen Pneumonie mit spezifischem Serum. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **162**, H. 5/6, 280—291 (1928).
- WADSWORTH, A. (1): Review of recently-published reports on the serumbtreatment of type I-pneumonia. *Amer. J. Hyg.* **4**, 119 (1924).
- (2): Die Serumtherapie der Pneumonie des Typus I. *Seuchenbekämpfg* **7**, H. 1 (1930).
- u. KIRKBRIDE: A note on the production of antipneumococcus sera. *J. of exper. Med.* **25**, 629 (1917).
- — u. GILBERT: Standardization of antipneumococcus and antimeningococcus serum. *Arch. int. Med.* **23**, 269 (1919).
- SICKLES: A study of pneumococci isolated from horses undergoing pneumococcus immunisation. *J. of exper. Med.* **45**, 787 (1927).
- WAHLGREN, F.: On the frequency of croupy pneumonia in Stockholm before and after the influenza epidemic 1918—1919. *Acta med. scand. (Stockh.) Suppl.* **16**, 643—650 (1926).
- WAMOSCHER, L. (1): Infektionsversuche mit einzelnen Pneumokokken. *Z. Hyg.* **106**, 421—432 (1926).
- (2): Über Pneumokokkeninfektionen bei verminderter individueller Resistenz. *Z. Hyg.* **107**, 240—252 (1927).
- WARD, H. K.: Observations on the phagocytosis of the pneumococcus by human whole blood. I. The normal phagocytic titre and the anti-phagocytic effect of the specific soluble substance. II. The neutralisation of the antiphagocytic action of the specific soluble substance by antiserum. *J. of exper. Med.* **51**, 675—684, 685—702 (1930).
- WASU, CH.: Untersuchungen über die Virulenz der Pneumokokken sowie über Schutzstoffe gegen Pneumokokken im menschlichen Serum. *Inaug.-Diss. Heidelberg* 1931.
- WEBSTER, L. T. u. T. P. HUGHES: The epidemiology of pneumococcus infection. The incidence and spread of pneumococci in the nasal passages on throats of healthy persons. *J. of exper. Med.* **53**, 535—552 (1931).
- WELIKANOW, L. u. S. MICHAJLOWA: Vergärung von Kohlehydraten durch Pneumokokken als Kennzeichen ihrer Avirulenz. II. *Zbl. Bakter. I Orig.* **117**, 219—223 (1930).
- WESTLUND, R. E.: The incidence of pneumococcus types in pneumonies of children. *J. inf. Dis.* **38**, 514—519 (1926).
- WHITTLE, C. H. (1): The virulence of pneumococci in pneumonia. *Brit. med. J.* **1927 II**, 134.
- (2): The determination of virulence of pneumococci freshly isolated from human lesions. *J. of Path.* **30**, 568—570 (1927).
- (3): The relations of virulence in pneumococci to disease, with a comparison of virulence of the different types of pneumococci in various pathological conditions. *J. of Hyg.* **27**, 412—423 (1928).
- (4): On the identification of pneumococci and the tests employed for distinguishing them from streptococci. *J. of Hyg.* **27**, 200—214 (1928).
- (5): Lobar pneumonia as an infectious disease. *Brit. med. J.* **1928**, 153.
- (6): Further observations on pneumococcal infections. *Brit. med. J.* **1929**, 898—900.
- WILLIAMS, J. W. (1): I. Relation of bile salts, cholesterin, sodium citrate and sodium carbonate to toxicity of pneumococcus. *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **27**, 637—639 (1930).
- (2): II. Comparison of inulin bile titration and virulence of pneumococcus. *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **27**, 639—641 (1930).
- WIRTH, E. (1): Der Erreger der akuten Mittelohrentzündung. Beitrag zur Bakteriologie des *Streptococcus mucosus*. *Zbl. Bakter. I Orig.* **98**, 501—506 (1926).
- (2): Die Pneumokokkentypen in der Oto-Rhinologie. *Zbl. Bakter. I Orig.* **102**, 40—46 (1927).

- WISNER, B.: Epidémie de pneumococcie, chez les singes inférieures arrêtée par la vaccination préventive. C. r. Soc. Biol. Paris **98**, 458—459 (1928).
- WOLFSOHN, G.: Über Pneumokokkenperitonitis. Med. Welt **1930**, Nr 49.
- WOODS, H. M.: On the statistical epidemiology of respiratory diseases. Lancet **1928 I**, 539.
- WRIGHT, H. D. (1): Experimental pneumococcal septicaemia and anti-pneumococcal immunity. J. of Path. **30**, 185—252 (1927).
- (2): The effect of certain factors upon the growth of the pneumococcus. J. of Path. **32**, 203—227 (1929).
- WYNN, W. H.: The treatment of acute lobar pneumonia. II. The vaccine treatment of acute pneumonia. Brit. med. J. **1927**, 480—483.
- YOSHIOKA: Untersuchung zur Pneumokokkenimmunität. I. II. III. IV. V. Z. Hyg. **96**, 520 (1922); **97**, 232 (1922); **97**, 386, 408; **99**, 193 (1923).
- YOUREVITCH, V.: Culture latente pour la conservation des pneumocoques et d'autres microbes au point de vue de leur vitalité et de leur virulence. C. r. Soc. Biol. Paris **103**, 320—321 (1930).
- ZINSSER, H.: An immunological consideration of pneumonia and a discussion of the rational basis for vaccine therapy. New England J. Med. **200**, 853—857 (1929).
- ZOZAYA, JOSE, JOHN BOYER and JANET CLARK: The standardization of antipneumococcal serum types I and II. J. of exper. Med. **52**, 471—476 (1930).

VI. Krankheitserreger und Gewebbefund bei multipler Sklerose.

Vergleichend-histologisch-parasitologische Untersuchungen bei multipler Sklerose und anderen Spirochätosen.

Von

GABRIEL STEINER-Heidelberg.

Mit 71 Abbildungen.

Inhalt.

	Seite
Einleitung	269
I. Die neue Nachweismethode	273
A. Forderungen	273
B. Das neue Verfahren und seine Theorie	274
C. Die Anwendung des neuen Verfahrens. Das Verhalten gewebseigener und gewebsfremder Formelemente	288
II. Die Anwendung des neuen Verfahrens auf die Paralyseforschung	294
A. Spirochäten und Untergangserscheinungen derselben in typischen Paralysefällen	294
1. Über den Spirochätenuntergang im allgemeinen und bei progressiver Paralyse	294
2. Über die celluläre Verarbeitung von Spirochäten und ihren Zerfallstoffen im allgemeinen und bei progressiver Paralyse. Die Silberzellen (argyrocytärer Abbau der Spirochäten) bei progressiver Paralyse	299
3. Über die Verteilung der Spirochäten und Silberzellen im Paralysehirn und die Wanderung der Erreger innerhalb der Nervensubstanz	308
B. Spirochäten und Silberzellen bei atypischen Paralysen	327
C. Die Recurrensspirochätose	331
D. Über eine besondere Art des Unterganges der Pallida bei progressiver Paralyse und die Pathogenese des herdförmigen Markscheidenzerfalls	336
III. Die Anwendung des neuen Verfahrens auf die Erforschung der multiplen Sklerose	348
1. Allgemeines über Krankheitserreger, Infektion und Nervensystem mit besonderer Bezugnahme auf die multiple Sklerose	349
2. Gewebsveränderungen als Zeichen einer Erregerwirksamkeit bei multipler Sklerose	357
3. Regionale Verteilung der Entmarkungsherde in ihrer Bedeutung für die Pathogenese der multiplen Sklerose	376
4. Silberzellen bei multipler Sklerose und ihre regionale Verteilung	388
5. Der Nachweis der Silberzellen bei multipler Sklerose	408
6. Die Bedeutung der Silberzellen bei multipler Sklerose	416
7. Der extracellulär liegende Erreger und sein Nachweis	418
8. Die ätiologische Bedeutung des Nachweises der Spirochaeta myelophthora und die Einwände dagegen	435
a) Könnten die gefundenen Gebilde nicht Kunstprodukte oder gewebs-eigene Bestandteile des Zentralnervensystems und gar keine gewebs-fremden Parasiten sein?	435

	Seite
b) Postmortal eingewanderter, intravital harmloser oder mit einem ultravisiblen Erreger symbiontisch in Zusammenhang stehender an und für sich ätiologisch belangloser Parasit?	437
c) Handelt es sich um Mikroben von Spirochätennatur oder um andere Keime? Handelt es sich vielleicht um modifizierte, irgendwie in ihrer Form abgeänderte Syphilisspirochäten?	438
d) Entspricht das klinische und anatomische Verhalten der Krankheitsfälle mit positivem Erregerbefund dem echter multipler Sklerosen?	442
e) Erfordert die ätiologische Beweisführung einen hundertprozentigen Parasitennachweis?	446
f) Sind fremde und eigene frühere tierexperimentelle, parasitologische und histopathologische Ergebnisse mit den neuen Befunden vereinbar?	447
9. Künftige Aufgaben der Forschung	454
Literatur	458

Einleitung.

Wenn wir die Vorfrage, ob die multiple Sklerose eine Infektionskrankheit oder die Folge einer solchen ist, in bejahendem Sinne gelöst ansehen, so bleibt als nächste Frage die, **welcher Art der Erreger dieser Krankheit** ist.

Eine schlüssige Antwort auf diese Frage hat das *Tierexperiment* bisher nicht gegeben trotz der Versuche von KUHN und mir, MARINESCO, PETTIT, KALBERLAH, ADAMS u. a., die auf Spirochäten als die in Betracht kommenden Krankheitserreger hindeuteten. Allem Anschein nach kann auch das Tierexperiment die endgültige Lösung des Problems nicht bringen, weil jedes Versuchstier ein lebender Kulturapparat für eine große Zahl von Mikroben pathogener und apathogener Art ist und die Trennung der durch Überimpfung dem Tier einverleibten, ätiologisch wesentlichen von den ursächlich bedeutungslosen, vorher schon im Tier vorhandenen oder während der Versuchsperiode in ihm sich entwickelnden Keime oft auf unüberwindliche Schwierigkeiten stößt.

Gehen wir *unvoreingenommen* an die Überlegung heran, welcher Art wohl der Krankheitskeim der multiplen Sklerose sein könne, so werden wir ein *bakterielles* Virus nach Art der Stäbchen- oder Kugelbakterien ablehnen dürfen, denn es ist ja nie gelungen, solche leicht züchtbaren und auch morphologisch leicht auffindbaren Keime zu sichten. Andere extrazelluläre *protozoische* Gebilde haben wie z. B. die Trypanosomen solche Größenordnungen, daß sie dem Nachweis ebenfalls leicht zugänglich sind. Es bleiben also nur die Erreger der sogenannten *ultra-* oder *invisiblen Gruppe*, kleinste protozoische Keime und die schwer sichtbaren und im Gewebe auch schwer darstellbaren *spirochätenartigen Gebilde* übrig. Ob diejenige Anschauung recht behält, die die Entstehung der multiplen Sklerose auf einen ultravisiblen Erreger zurückführt, muß die Zukunft lehren. Unsere Pflicht ist es jedenfalls, Ausschau nach der Spirochätenätiologie wie der im Sinne der ultravisiblen Natur des Erregers zu halten.

Man könnte gegen einen ultravisiblen Erreger ins Feld führen, daß in den Wirtsgeweben der an Lyssa, Pocken, BORNAScher Krankheit usw. erkrankten Menschen und Tiere eigentümliche und bis zu einem gewissen Grad spezifische *intrazelluläre* Reaktionsprodukte auftreten. Bei multipler Sklerose ist etwas Analoges aber noch nie gesehen worden. Schlüssig ist freilich eine solche Beweisführung nicht.

Rechnen wir also die multiple Sklerose zu den Infektionskrankheiten des Zentralnervensystems, stellen wir sie in eine Reihe mit der progressiven Paralyse, der Tabes dorsalis, der Trypanosomiasis und anderen chronischen Infektionen des Gehirns, so müssen wir uns fragen, *warum der Nachweis des Erregers bisher noch nicht* geglückt ist. Könnte die multiple Sklerose vielleicht keine unmittelbare Folge der Infektion sein? Könnte nicht irgend ein toxisches Zwischenglied eine Rolle spielen und der Erreger selbst ganz ausgeschaltet sein? So wäre dann die multiple Sklerose eher als eine „Meta“erkrankung ganz ähnlich wie die „Metasyphilis“ aufzufassen. Jedoch spricht gegen diese Auffassung, die sich ja auch bei der Spätsyphilis des Nervensystems nicht halten konnte, wohl ohne weiteres der Verlauf in Schüben und das ständige Fortschreiten des Krankheitsprozesses in der Mehrzahl der Fälle. Wenn wir uns auf den Boden der Infektionstheorie stellen, werden wir deshalb auch anerkennen müssen, daß der Krankheitserreger im Zentralnervensystem auch im weiteren Verlauf der Krankheit immer noch seine Wirkungen entfaltet. Wir werden dabei den Anhängern der gegensätzlichen Auffassung von der Entstehung der multiplen Sklerose, denjenigen Forschern nämlich, die noch auf dem Boden der endogenen Theorie stehen, das Festhalten an ihrem Standpunkte solange wenigstens nicht verargen dürfen, bis der Nachweis des Erregers einwandfrei geglückt ist. Wir selbst als Verteidiger der Infektionstheorie haben dagegen die Pflicht der Erklärung, warum bisher bei der multiplen Sklerose *der Nachweis des Erregers* nicht gelungen ist.

Die Gründe für die *Unauffindbarkeit eines Krankheitskeimes* können von vorherein in 4 Gruppen geordnet werden, die sich auf die *örtlichen* und die *zeitlichen Verhältnisse* des Krankheitsprozesses, die *technische Darstellung von Mikroorganismen* in den Geweben des Wirtes und endlich auf die *Eigenart des Erregers* selbst beziehen.

Suchen wir uns am Beispiel der progressiven Paralyse zu orientieren, so wird es ohne weiteres verständlich, daß wir bei dieser Krankheit, wenn wir etwa im Globus pallidus oder im Nucleus dentatus des Kleinhirns oder in der Olive oder an anderen Stellen außerhalb der grauen Hirnrinde und ihr gleichgestellter Gewebsteile nach dem Erreger suchen wollten, nichts oder selten etwas von ihm finden würden. Die Krankheitskeime sitzen eben bei der progressiven Paralyse an ganz bestimmten bevorzugten Stellen im Hirn. Wenn wir diese Prädilektionsstellen nicht kennen würden, wäre uns die Auffindung der Erreger sicher äußerst erschwert. Neben dem örtlichen Moment könnte aber auch das *zeitliche der Krankheitsphase* von Belang sein. Wieder am Beispiel der progressiven Paralyse läßt sich zeigen, daß durchaus nicht in allen Fällen von progressiver Paralyse der Nachweis der Erreger gelingt: die stationären Fälle, die geheilten Paralysen, die einfach dementen mit ganz langsamer Progredienz werden selbst an den bevorzugten Stellen Parasiten vermissen lassen oder in so geringer Anzahl enthalten, daß sie sich dem Nachweis entziehen. Auf der anderen Seite finden wir bei akuten Paralysen und in akuten Stadien dieser Krankheit oft einen ungeheuren Reichtum an Krankheitskeimen in der Hirnrinde. Könnte der bisherige Fehlschlag des Erregernachweises bei der multiplen Sklerose nicht auch damit zusammenhängen, daß wir eben diejenigen frischen und akuten Stadien der Erkrankung, in denen die Auffindung durch die Anwesenheit besonders zahlreicher Keime erleichtert ist, nicht in unsere Hände bekommen, weil zu dieser Zeit der tödliche Ausgang eine große Seltenheit darstellt?

Bei der *Darstellungstechnik* ist zu berücksichtigen, daß im Gehirn und besonders in der weißen Substanz desselben eine Unmenge von faserigen Gebilden sich findet, die den Nachweis aller fadenförmigen Erregerformen besonders schwer macht: Gliafasern, Neurofibrillen, Achsenzylinder, gewucherte Bindegewebsfasern finden sich oft in dichtester Anordnung, sie alle zeigen ein gewisses Anlagerungsvermögen für metallisches Silber und werden sich infolgedessen bei denjenigen Methoden, die wir zum Nachweis der Spirochäten oder anderer Keime verwenden, nämlich den *Silbersalzreduktionsverfahren*, durch Anlagerung von reduziertem Silber wie die Erreger dunkelbraun bis schwarz anfärben. Hauptsächlich aus diesem Grunde hat es ja solange gedauert, bis im Gehirn des Paralytikers die Pallida nachgewiesen werden konnte. 8 Jahre, von 1905 — dem Zeitpunkt der SCHAUDINNSchen Entdeckung der Pallida bei der Syphilis — bis 1913, mußten verstreichen, bis NOGUCHI mit einer besonderen Darstellungsmethode, die die Ansilberung von Achsenzylindern, Neurofibrillen und Gliafasern vermied, die Pallida im Gehirn des Paralytikers zum erstenmal darstellte. Und die Methode war, wie ich aus eigener Erfahrung weiß, launisch und schwierig, so daß nur wenige Nachuntersucher zum Ziele gelangen konnten. Es ist das Verdienst JAHNELS, durch eine Übertragung des RAMON Y CAJALSchen Uranverfahrens die Ansilberung von Neurofibrillen und anderen faserigen Bestandteilen des zentralnervösen Gewebes aufs äußerste eingeschränkt zu haben, ohne daß das Silberkleid der Pallidae wesentlichen Schaden dabei erleidet. Immerhin hat das bei der Paralyse souveräne JAHNELSche Verfahren verschiedene Nachteile: es macht eine Silbersalzbehandlung des ganzen Gewebsblöckchens und eine Paraffineinbettung desselben nötig und wird damit ziemlich langwierig, es stellt, besonders im Markweiß, die Fibrillen, wenn auch nicht schwarz, so doch oft tief dunkel dar, so daß dadurch die Anwesenheit von etwaigen Krankheitskeimen völlig verdeckt werden kann. Wir brauchen, wenn wir mit Versilberungsverfahren darstellbare Erreger bei der multiplen Sklerose im Sinne einer Arbeitshypothese voraussetzen dürfen, technische Maßnahmen, die in kurzer Zeit möglichst viele Gewebstücke bearbeiten lassen und eine Ansilberung von Fasern völlig vermeiden oder nur in schwächstem Grade hervorrufen, ohne der Ansilberung der Erreger zu schaden.

Endlich könnte es in der *Eigenart des Erregers* liegen, daß alle färberischen Methoden, sowohl diejenigen, die mit Anilinfarben arbeiten, wie andere, die sich der Silbersalzreduktionsverfahren bedienen, versagen, weil der Krankheitskeim in die Gruppe der sog. ultravisiblen oder invisiblen Parasiten zu rechnen wäre. Dann würden unsere bisherigen Hilfsmittel eben nicht ausreichen, um den Erreger morphologisch darzustellen, und alle technischen Versuche müßten erst davon ausgehen, der „Ultravisibilität“ anderer Krankheitserreger, die uns schon etwas besser bekannt sind, ihr negatives Merkmal der Unsichtbarkeit zu entziehen und ihr neben dem positiven Zeichen der Ultrafiltrierbarkeit auch morphologische Kennzeichen zu verschaffen. Aber auch noch eine andere in der Eigenart der Biologie des Erregers begründete Möglichkeit besteht, warum er sich, ohne ultra- oder invisibel zu sein, dem Nachweis so gern entzieht. Die Lebensdauer der überwiegenden Mehrzahl der einzelnen Parasiten und ihrer Generationen könnte nämlich recht kurz sein. Wir dürfen ja für viele Spirochätenarten annehmen, daß die Mehrzahl aller Keime verhältnismäßig rasch

zugrunde geht, und daß nur einzelne wenige Exemplare in langer Persistenz im Gewebe verharren. Je größer die Fortpflanzungstätigkeit der Erreger ist, um so kürzer scheint die Lebensdauer der Mehrheit der biologisch aktiven Einzelexemplare zu sein. Gerade dann, wenn Pallidae in ungeheuren Mengen in der Hirnrinde vorhanden sind, finden wir auch häufig auffallend viel degenerierende Exemplare, und diese Erscheinung ist nicht nur für die Hirnrinde gültig, sondern wir können sie im Primäraffekt, in der Roseola und auch bei anderen Spirochätenarten feststellen, ja wir können sie experimentell am Tier nachweisen. Überall da und jedesmal dann, wenn es zu einer enormen Ansammlung von Spirochäten in den Geweben kommt, sehen wir Untergangserscheinungen, Agglomerationsvorgänge, Autoagglomerationen in Form von Einrollungen, Knöpfchen- und Ringbildungen, Verklumpungen und Verklebungen bis zur Ausbildung plumper fädiger oder scholliger, nicht mehr als Spirochäten erkennbarer äußerst polymorpher Gebilde. Trotz der Vielgestaltigkeit der Untergangsformen bietet aber die *Pathologie der Spirochätendegeneration* bei allen verschiedenen Arten, mögen sie zur Klasse der Treponemen, der Leptospiren oder anderer Arten gehören, sehr gleichartige und einförmige Verhältnisse. Die Ringformen finden sich bei der Pallida im Gehirn und sonst, bei der Hühnerspirochäte, bei der Recurrens-spirochäte, bei den Leptospiren der WEILSchen Krankheit usw. Und was für die Ringformen gilt, trifft auch für die vielen anderen Degenerationsformen zu. Wäre es bei der multiplen Sklerose nicht möglich, daß auch hier an den Prädi-
 lektionsorten eine massenhafte Ansiedlung von Parasiten statthat, die bald dem Untergang verfallen, so daß oft nur noch Trümmerstätten oder Degenerationsformen der Erreger nachweisbar sind, und daß nur einzelne wenige Exemplare als Stammväter neuer Generationen ungeschädigt die Untergangsstätte ihrer Genossen verlassen konnten?

Ist die multiple Sklerose eine Spirochätose, so muß auch in den vom Krankheitsprozeß befallenen Geweben des Menschen, d. h. in dessen Zentralnervensystem der Erreger irgendwo und irgendwann einmal nachgewiesen werden können. Es wäre irrig, wollten wir erwarten, in *jedem einzelnen Fall* den Erreger aufzufinden, in einem Teil aller Fälle freilich muß der Nachweis gleichartiger Keime gelingen. Und noch eines! Wir dürfen auch nicht von der Voraussetzung ausgehen, an jeder geweblich erkrankten Stelle des Zentralnervensystems die Keime gehäuft anzutreffen, denn die gewebliche Reaktion stellt ja schon die Antwort auf das Vorhandensein des Erregers dar, dieser selbst kann schon lange abgewandert oder durch die Gegenarbeit des Organismus vernichtet sein.

Halten wir die Fiktion aufrecht, die multiple Sklerose sei eine Spirochätose, so darf es uns nach den bisherigen Ausführungen nicht mehr wundern, daß bisher in den nervösen Geweben noch nichts aufgefunden worden ist, was als Spirochäte oder spirochätenähnliches Gebilde angesehen werden konnte. Der Möglichkeiten des Versagens dieses Nachweises sind es ja, wie wir gezeigt zu haben glauben, abgesehen von den technischen Schwierigkeiten und der Unbrauchbarkeit unserer bisherigen Nachweismethoden, so viele: Ungeeignetheit der zur Untersuchung kommenden Fälle, rascher intravitale Zerfall der Erreger und demnach äußerst beschränkte Lebensdauer derselben, die das Vorhandensein noch erhaltener Keime zur Zeit des Todes des Krankheitsträgers zu einem seltenen Ereignis macht, Unkenntnis der Prädi-
 lektionsorte des Erregeraufenthalts, die uns

in die Zwangslage einer parasitologisch-mikroskopischen Totaldurchmusterung des Zentralnervensystems versetzt und damit vor eine fast unmögliche Aufgabe stellt.

I. Die neue Nachweismethode.

A. Forderungen.

Wollen wir Spirochäten, etwa die Pallida, *im menschlichen oder tierischen Gewebe* zur Darstellung bringen, so besitzen wir hierfür prinzipiell eigentlich nur *ein* Verfahren. Dieses beruht auf der Versilberung der Krankheitskeime, und zwar auf Behandlung mit einem Silbersalz, das zu metallischem Silber reduziert wird. Wieviele Modifikationen der Silbersalzreduktionsverfahren es auch geben mag, das Prinzip der Reduktion zu metallischem Silber ist bei allen Methoden gleich. Nun hat aber die Mehrzahl aller Silberreduktionsverfahren drei Nachteile: Sie können häufig nur im *Gewebsblock* angewandt werden, in den äußeren Schichten des Geweblocks kommt es gerne zu *Niederschlägen* von metallischem Silber, und schließlich: eine *Silberanfärbung von Gewebsbestandteilen* erschwert das Auffinden der Erreger. Gerade im Zentralnervensystem mit seiner übergroßen Masse von faserigen Bestandteilen, Neurofibrillen und Achsenzylindern, Gliafibrillen, Bindegewebsfäserchen wird eine Ansilberung von faserigen Gewebsbestandteilen unter Umständen erheblich stören. Von einer praktisch brauchbaren Methode muß auch verlangt werden, daß sie nicht launisch, nicht zu teuer und technisch einfach ist.

Wo wir nach Erregern ohne Kenntnis der Prädilektionsorte ihres Sitzes suchen müssen, werden wir ferner unsere Zuflucht nach einer sehr schnell und eine Übersicht über ein weites Gewebsgebiet gestattenden Methode nehmen müssen. Denken wir z. B. daran, daß eine Blockversilberungsmethode, wie etwa die JAHNELSche sehr lange bis zur Schnittreife des kleinen Blockes dauert (Pyridinuranmethode 19 bis 30 Tage, Pyridinwaschmethode $9\frac{1}{2}$ Tage), so wird der Zeitverlust der Präparation, zumal unter bescheidenen Laboratoriumsverhältnissen, wo nur wenige und noch mit anderen Aufgaben belastete Hilfskräfte zur Verfügung stehen, sehr ins Gewicht fallen. Die Durchsichtung eines so großen Organs, wie des Gehirns, wird mit solchen Methoden dann Jahre erfordern oder es werden nur kleine Teile des Zentralnervensystems bearbeitet werden können. So war also ein weiteres, nicht unwichtiges Erfordernis die Ausarbeitung eines *rasch arbeitenden Gefrierschnittverfahrens* an großen Schnitten geworden.

Ich fasse die Forderungen für ein Versilberungsverfahren, soweit es der zweckentsprechenden Bearbeitung des Zentralnervensystems dienen soll, zusammen:

1. Niederschlagfreiheit.
2. Fehlende oder geringe Anfärbung von Gewebsbestandteilen bei hinreichender und intensiver Silberschwärzung der Krankheitskeime mit quantitativer Darstellung derselben.
3. Kurze Dauer der Methode, womöglich eines Gefrierschnittverfahrens.
4. Verwendbarkeit großer Schnitte.

Versuchsobjekte mußten vor der Inangriffnahme von Gehirnmaterial der multiplen Sklerose Gewebe und Organe sein, deren Träger bekannten Spirochaetosen

unterworfen waren. So wurden Organe von fetaler Syphilis, Leber, Niere, Lunge usw., Organe von syphiliskranken Kaninchen (Hoden und Hodenhüllen, Hirn, Rückenmark, Haut), Organe von recurrenkrankten Ratten und Mäusen, Hirne und andere Organe der mit Hühnerspirochätose infizierten Hühner, die inneren Organe von Sodokumäusen, Ratten und Meerschweinchen, sowie von Meerschweinchen mit WEILScher Krankheit bearbeitet. Das wichtigste Testobjekt mußte naturgemäß das Hirn von Menschen sein, die an progressiver Paralyse gelitten hatten.

Mit dem CHRISTELLERSchen histotopographischen Verfahren lassen sich vom menschlichen Gehirn große Gefrierschnitte, selbst in Serien, herstellen; es war damit zur Aufgabe geworden, ein auch für so große Schnitte brauchbares Versilberungsverfahren ausfindig zu machen.

B. Das neue Verfahren und seine Theorie.

Die Einführung von Schutzkolloiden in die Technik der Silbersalzreduktionsverfahren verdanken wir GYENES und STERNBERG (1913). Sie verwandten zwei kolloidale Lösungen von Gummi arabicum und Gelatine. In der Folgezeit sind dann Methoden mit Gummi arabicum allein (JAHNEL, KRANTZ), mit Gelatine allein (ARMUZZI und STREMPER), mit Gelatine und Agar (WARTHIN und STARR) hinzugekommen. Die Entstehung metallischen Silbers durch Reduktion des Silbernitrats führt *im Gewebe* immer über kolloidale Phasen des Metalls. Es ist für unsere Versuche besonders wichtig gewesen, daß die Kolloidforschung sich gerade mit den Entstehungsbedingungen und dem Verhalten der Metallkolloide eingehend beschäftigt hat. Danach sind im wesentlichen zwei Bedingungen der Reduktionsverzögerung zu unterscheiden, erstens eine Hemmung oder Verlangsamung der spontanen Keimbildung, die zu einem grob-dispersen Hydrosol und zweitens eine Verzögerung der Wachstumsgeschwindigkeit der Keime, die zu einem feinteiligen Hydrosol führt (ZSIGMONDY und THELSEN). Dazu kommen noch irgendwelche stabilisierende Wirkungen in den fertigen kolloidalen Metallsolen selbst, die eine größere Beständigkeit von Zerteilungen (dispersen Systemen) bedingen, ohne daß andere schützende Kolloide zugesetzt zu werden brauchen. Alle die genannten bisherigen Methoden der Gewebebehandlung haben zum Ziel die Reduktion des Silbernitrats zu metallischem Silber im molekularen Elektrolytfällungsprozeß durch Zusatz eines *Schutzkolloids* (Gummi arabicum, Gelatine, Agar) zu verhindern bzw. abzuschwächen. Dies gelingt auch ohne weiteres im Reagensglasversuch. Geben wir zu Silbernitratlösungen Gelatine-, Gummi arabicum-, Agar- oder andere kolloidale Lösungen hinzu und fügen Formaldehyd, Pyrogallussäure, Hydrochinon oder irgendwelche anderen Reduktionsmittel bei, so sehen wir Reduktionsveränderungen, die sich sowohl in der Art der dispersen Zerteilung des entstehenden Silbers, als in der Herabminderung der Reaktionsgeschwindigkeit äußern. Daß hiermit bei der Gewebsschnittbehandlung die Niederschlagsgefahr verringert wird, ist klar.

Um einen ganz anderen Gedankengang, als den der Zufügung eines Schutzkolloids handelt es sich nun bei meinen schon seit 1920 begonnenen Versuchen, zu einer Darstellung der Spirochäten im Gewebsschnitt (Gefrierschnitt) zu gelangen.

Ich ging von dem Gedanken aus, daß die Darstellung der Spirochäten im Gewebsschnitt mit einem einfachen Silbersalzreduktionsverfahren, etwa dem LEVADITSchen, gelingt, während die Anwendung derselben Methode, selbst bei entsprechenden Verdünnungen der angewandten Lösungen im Gefrierschnitt versagt. Hier kommt es nur zu einer wenn auch feinen, aber ziemlich diffusen Niederschlagsbildung metallischen Silbers auf der Schnittoberfläche. Auch im Gewebsschnittverfahren sind ja nicht alle Stellen von derselben Güte, an den Randstellen des Blockes, also oben, unten und an den Seiten kommt es gerne zu Niederschlägen, daher rührt auch der Rat, den bearbeiteten Block in der Mitte zu zerschneiden und von den so freigewordenen Oberflächen die beiden Teilblöcke zu Schnitten zu verarbeiten (JAHNEL). Wenn es aber gelänge, den Schnitt

gewissermaßen in einen Gewebblock „en miniature“ zu verwandeln, so wären die Blockmethoden an einem solchen Schnitt verwendbar. Dies ist nun tatsächlich in folgender Weise möglich: Bringen wir den Schnitt in eine wäßrige Lösung eines Stoffes, der in Alkohol koaguliert, d. h. also zum Hydrogel wird, so erhält damit der Schnitt, der etwa 10—20 μ dick gemacht worden ist, die Eigenschaft einer dünnen Membran, eines Miniaturblocks. Es kommt dabei offenbar zu einem sekundären Zusammentritt kolloider Teilchen des zu einem Gel gewordenen Hydrosols. Der Nachteil ist dabei der, daß die Hydrogele, die zur Bildung der Membran beigetragen haben, sich bei weiterer Behandlung in wäßrigen Lösungen, z. B. den Reduktionsflüssigkeiten wieder in Hydrosole auflösen und damit den Membrancharakter des Schnittes zerstören. Deshalb ist es besser, von molekular-dispersen alkoholischen Lösungen oder Alkosolen auszugehen, die bei Verbringung in Wasser zu einem Alkogel koagulieren und bei weiterer Behandlung des Schnittes in wäßrigen Lösungen als Alkogel bestehen bleiben. Vorzüglich eignet sich für diesen Zweck die alkoholische Mastixlösung. Ich habe sie zuerst angewandt, nach mir hat sie DIETERLE in seiner meiner Methode nachgebildeten Spirochätenfärbung im Schnitt mit Erfolg benützt. Auch sonst läßt sich das hier dargestellte Prinzip mit Vorteil verwenden. Es ist z. B. bekannt, daß Färbungen lipoider Gewebsstoffe mit Sudan, Scharlachrot usw. nur in alkoholischer Lösung möglich sind, da diese Farbstoffe nicht in wäßrigen, sondern nur in alkoholischen oder in ähnlichen Medien löslich sind. Die Verwendung alkoholischer Farbstofflösungen bringt aber auch die Gefahr einer Auflösung der lipoiden Gewebsstoffe mit sich, da diese ebenfalls alkohollöslich sind. Man kann nun durch Verbringen von Gewebsschnitten zuerst in dünne Gelatine, Gummi arabicum, Agar, Dextrin, am besten Gelatose, dann in Alkohol Schutzhüllen um die lipoiden Stoffe des Gewebes schaffen, die die Verwendung einer hoch konzentrierten alkoholischen Farbstofflösung gestatten, ohne zur Auflösung der sich intensiv färbenden Gewebspartikelchen zu führen. Ist die Färbung vollendet, so kann der Schnitt durch Wasser von seinem Hydrogel wieder befreit werden. Die lipoiden Gewebsteilchen besitzen offenbar eine starke „Affinität“ — wir wollen diesen Begriff nicht als Erklärung gebrauchen, sondern nur als Ausdruck einer uns noch durchaus unklaren Spezifität und Elektivität — zu Sudan-, Scharlachrot- und ähnlichen Farbstoffen. Diese Affinität macht sich auch trotz des Gelatosegelgerüsts im Gewebsschnitt geltend, und dabei wird die Alkohollöslichkeit der lipoiden Stoffe selbst durch das *Hydrogelgerüst* verhindert. In analoger Weise kommt es durch die Gelgerüstbildung im Gefrierschnitt, die durch Eintauchen des mit alkoholischer Mastixlösung getränkten Schnittes in Wasser entsteht, ohne weiteres zu einem ungehinderten Passieren aller möglichen kristalloiden Elektrolyte, in unserem Falle des Silbernitrats, die Elektrolytfällung des Silbernitrats zu metallischem Silber ist also durchführbar. Daß durch die Gelgerüstbildung im Schnitt eine gleichmäßige Verteilung aller chemischen Elektrolytprozesse, insbesondere von Reduktionen gewährleistet wird, erkennen wir auch an der Gleichmäßigkeit der Färbung eines solchen mit Gelgerüst versehenen Schnittes. Während bei der Reduktion eines mit Metallsalzen (Blei, Zinn usw.) vorbehandelten Schnittes etwa durch Ammoniumhydrosulfid die Randzonen des Schnittes ganz andere Niederschlagsbildungen aufweisen, als die Mitte, kommt es beim selben Vorgang, aber vorheriger Gelumhüllung zu einer *gleichmäßigen* Reduktion des ganzen Schnittes.

Wenn die Theorie der Umwandlung des lockergefügten, grobmaschigen und grobporigen Gewebsschnittes in eine mehr membranartige Substanz, die sich damit den strukturellen Eigenschaften eines Gewebblocks annähert, richtig ist, so müßten Schnitte, die durch *Hydrogele* verändert sind, sich bei der Spirochätendarstellung genau so verhalten, wie die mit *Alkogelen* versehenen Schnitte, soweit die Teilchengröße der in Gelform deponierten Substanzen und ihr ganzer struktureller ultramikroskopischer, sub- bzw. amikronischer Charakter nicht stört. Tatsächlich ist dies auch so: ich habe in ausgedehnten Versuchen nachweisen können, daß mit wäßrigen Gelatine-, Gelatose-, Gummi arabicum-, Agar-, Dextrinlösungen behandelte Schnitte, wenn die in den Schnitten haftenden genannten kolloidalen Stoffe durch Verbringung in alkoholische Lösungen koaguliert wurden (bei Gelatine dürfen nur äußerst schwach konzentrierte wäßrige Lösungen, z. B. 0,5%, verwandt werden), die zunächst mit Argent. nitric. behandelten Schnitte so veränderten, daß nunmehr eine Spirochätendarstellung durch Reduktion (z. B. mit Brenzkatechin) möglich wurde. Trotzdem also eine Lösung des Gels in der wäßrigen Reduktionsflüssigkeit erfolgt, genügt die temporäre Membranbildung zur Darstellung der Spirochäten. Es kommt ja in der Reduktionsflüssigkeit zu einer Gleichzeitigkeit der Auflösung des Gelgerüsts und des Vorsichgehens der chemischen Reaktion, dieses *gleichzeitige* Geschehen hat offenbar eine gewisse Bedeutung, denn wenn wir das Gelgerüst durch Verbringung aus dem Alkohol in Wasser vor Eintauchen in die Reduktionsflüssigkeit wieder auflösen, bleibt die Darstellung der Spirochäten aus. Es scheint aber, wie wenn eine *Gelbildung* nicht zum unbedingten Erfordernis der Spirochätendarstellung gehören würde. So genügt es z. B. den mit Silbernitrat vorbehandelten Schnitt in einer hochkonzentrierten (50—70%igen) wäßrigen Gummiarabicum-Lösung, die allerdings an der Grenze der Gallertbildung steht, einige Zeit zu lassen und dann zu reduzieren (mit Brenzkatechin), um die Spirochäten zur Darstellung zu bringen. Früher habe ich ja auch selbst mit Mastixlösungen von milchiger Farbe, die aus Vermischung alkoholischer Mastixlösungen mit Wasser hergestellt waren, gearbeitet. Daß jedoch eine Schutzhüllenbildung irgendwelcher Art bei der Spirochätendarstellung im Gewebegefrierschnitt irgendeine Rolle spielen muß, ist recht wahrscheinlich. Denn beim Fehlen der Schutzhülle kommt es nicht zur deutlichen Versilberung der Spirochäten. Dagegen ist es einerlei, ob ich das Gelgerüst *vor* oder *nach* der Behandlung mit Silbernitrat erzeuge. Dies bedeutet, daß für die Durchtränkung des Schnittes mit Silbernitrat das Gelgerüst, ob vorhanden oder nicht, keine Rolle spielt, sondern lediglich für den eigentlichen Reduktionsprozeß. Bei dem Gelgerüstverfahren ist demnach etwas besonderes wirksam, und zwar etwas, was *ohne* dieses Verfahren *im Innern eines Gewebblockes* ebenso zur Wirkung kommt, wie an einem *mit* Gelgerüst versehenen *Gewebsschnitt*. Eine recht anschauliche Beweisführung dafür, daß es sich bei der Herstellung der Gelhülle im Gefrierschnitt um eine Verwandlung desselben in einen Miniaturblock handelt, erlaubt uns die folgende Erfahrung: Je dünner der Schnitt ist (10—20 μ), um so höhere (etwa 3%) alkoholische Mastixkonzentrationen werden bei seiner Vorbehandlung nötig, um Spirochätenansilberungen zu erzielen, während bei 60 μ dicken Schnitten eine $\frac{1}{2}$ —1% alkoholische Mastixlösung genügt. Je dünner also der Schnitt selbst ist, um so dicker muß die (durch Verbringung des mit alkoholischer Mastixlösung vorbehandelten Schnittes in Wasser erzeugte) Gelhülle sein. Die Verdickung der

Gelhülle läßt sich ja nur durch Erhöhung der Konzentration des im Alkohol gelösten Mastixharzes erreichen. Daß die durch Verbringung in Wasser entstehende Gelhülle bei höherer Mastixkonzentration tatsächlich sehr dicht ist, zeigt sich an den groben weißen Wolken, die nach dem Verbringen des Schnittes aus Mastixalkohol in Wasser vom Schnitt abgehen, der einer mehrfachen Waschung in Wasser bedarf, um vollkommen frei von allen überflüssigen Mastixgelteilchen zu sein. Besonders wichtig ist dabei die vollkommene Reinheit der konzentrierten alkoholischen Mastixlösung, weil durch die Gelbildung auch feinste Verunreinigungen der Mastixlösung dem Schnitt angeheftet werden. Der mit konzentrierteren alkoholischen Mastixlösungen hergestellte und dann in Wasser gewaschene Schnitt hat auch ein anderes Aussehen. Er sieht viel undurchscheinender, milchiger aus als vorher. Je dünner der Schnitt ist, eine um so stärkere Durchträngung mit dem Mastixgel muß er aber erhalten, so daß schließlich Schnitte verschiedenster Dicke *genau den gleichen geringen Grad* von Transparenz aufweisen.

Es gibt neuerdings eine interessante Methode, die ohne die oben genannten Schutzkolloide arbeitet. Sie ist von KANZLER angegeben, von KUFs ausgebaut und aus der DEL RIO HORTEGASchen Darstellung einer besonderen Art von Gliazellen entstanden. Bei der HORTEGASchen Methode werden die Schnitte nach Vorbehandlung der *Gewebsblöcke* mit Bromammonium-Formol in eine ammoniakalische Silbernitrat-Sodalösung gegeben, dann, findet eine Reduktion mit Formaldehyd statt. Dieses Verfahren ist nun von KANZLER für die Darstellung der Spirochäten neben anderen für uns hier unwesentlichen Modifikationen dahin abgeändert worden, daß vor der Verwendung der ammoniakalischen Silbernitrat-Sodalösung eine Behandlung der Schnitte im neutralen Silbernitrat erfolgt. Dann nach Eintauchen der Schnitte in die Silbernitrat-Sodaammoniaklösung kommen sie, ohne abgewaschen zu werden, in die Reduktionsflüssigkeit (Formol). Es findet also eine Doppelbehandlung der Schnitte mit Silbernitrat statt, die erste mit neutralem, die zweite mit ammoniakalischem. Ebenso stoßen wir in dem JAHNELSchen Verfahren wieder auf diese Doppelbehandlung, hier beide Male mit neutralem Silbernitrat, allerdings in verschiedenen Konzentrationen; auch ARMUZZI und STREMPER haben die Doppelbehandlung angewandt. Wie schon gesagt, ist in der Kolloidchemie zwischen spontaner Keim(Teilchen-)bildung und dem Wachstum der Teilchen zu unterscheiden. Es gibt Stoffe, die die Bildung der kleinsten Teilchen (spontane Keimbildung) unterdrücken, während sie das Wachstum dieser Teilchen nicht schädigen, andererseits gibt es Stoffe, die die spontane Keimbildung (z. B. Rhodanide und Citrate bei der Entstehung des Goldsols) begünstigen. Zu den für die spontane Bildung der Silberteilchen ungünstigen Stoffen gehört auch das Ammoniak.

Wenn wir einen Gewebseischnitt in eine Silbernitratlösung (1%) bringen und diese genügend lange einwirken lassen, etwa bei Temperatur von 37 Grad, so sehen wir, daß dieser Schnitt eine gelbliche bis leicht bräunliche Tönung annimmt. Untersuchen wir einen solchen Schnitt, so zeigt sich, daß sich bestimmte Gewebsteile in dunklerer Farbe darstellen, als andere. Blutgefäßwände, Blutkörperchen, die Kernkörperchen der Zellen, Bestandteile der Nervenfasern zeichnen sich gerne in besonderer Tönung ab. Erklären können wir dies nur so, daß das Silbernitrat an den genannten Gewebsteilen reduziert worden ist, und zwar zu verschieden dispersem kolloidalem Silber. Enthält ein solcher Schnitt Spirochäten, so gelangen sie hierbei noch nicht zur Darstellung. Erst wenn die Möglichkeit zu sehr feiner, der molekularen Dispersität nahestehenden Verteilung besteht, scheinen sich die Spirochäten darzustellen. Wir können umgekehrt den Satz aufstellen: je gröber dispers die entstehenden Silberteilchen sind, um so schwerer gelangen die Spirochäten zur Darstellung. Ammoniak wirkt *gegen die spontane Keimbildung*, stört aber das Wachstum der Teilchen nicht¹. So tritt in verdünnten Lösungen von ammoniakalischen Silbersalzen (Silbernitrat etwa), dem wir Aldehyd (z. B. Formol) zur Reduktion zusetzen, zunächst überhaupt keine Reduktion zu Silber auf, hier ist also die spontane Keimbildung äußerst gering, oder sie fehlt ganz. Wenn wir aber einen Gewebseischnitt hinzubringen, so sehen wir jetzt an den

¹ ZSIGMONDY, Bd. 2, S. 37.

Gewebspartikeln kolloidales Silber, das wir an der Gelb- bzw. Braunfärbung der Gewebsteile zu erkennen vermögen. Die Anwesenheit der Gewebsteile erleichtert also zwar die spontane Keimbildung, jedenfalls ist aber auch hier eine geringere Neigung zur Reduktion des Silbersalzes erkennbar als in neutralen Silbersalzlösungen. Deshalb brauchen KANZLER und KURFS eine Vorbehandlung ihrer Schnitte mit neutralem Silbernitrat in der Wärme, bevor sie die ammoniakalische Silbernitrat- bzw. Silbercarbonatlösung verwenden. Denn diese allein würde zur Keimbildung nicht genügen. Im neutralen Silbernitrat kommt es dagegen leicht zur spontanen Keimbildung im Gewebsschnitt. Es scheint, wie wenn durch den Zusatz organischer Kolloide (Gummi arabicum, Gelatine, Agar-Agar usw.) zu der Reduktionsflüssigkeit abgesehen von der Verlangsamung des Reduktionsprozesses überhaupt auch die spontane Keimbildung erheblich gehemmt und verlangsamt würde und daß deshalb der Zusatz verdünnter Silbernitratlösungen zu dem Gemisch von Reduktionsflüssigkeit (Hydrochinon, Pyrogallol) und kolloidalem Stoff wie z. B. im JAHNELSchen Verfahren notwendig ist. Außerdem wissen wir, daß organische Kolloide („Schutzkolloide“) das entstandene kolloidale Silber gegen die fällende Wirkung von Elektrolyten schützen und damit eine lange Haftung des kolloiddispersen Silbers im Schnitt begünstigen. So wird die Spirochätendarstellung erleichtert und grobe Niederschlagsbildung vermieden.

Bei jeder gelungenen Spirochätendarstellung stellen sich die versilberten Spirochäten mit einer andersartigen Silberbekleidung dar, als die übrigen Gewebsteile. Das Silber an den Spirochäten ist nämlich tiefschwarz, während das übrige Silber im Gewebe verschiedene Tönungen von hellgelb bis dunkelbraun zeigt. Die Bildung der neuen Phase Ag geht also im Gewebsschnitt nicht monodispers, sondern unter verschiedenartigen kolloiden Zerteilungen, polydispers vor sich: An den Spirochäten findet sich eine Zerteilung zu einem schwarzen, undurchsichtigen, aber gleichmäßig verteilten, mikroskopisch homogenen, spiegelartigen Silber, an den übrigen Gewebsteilen erscheint völlig durchsichtiges Silber von gelber bis brauner Farbe. Daß Silbersole sich recht verschieden verhalten können, wenn sie in Berührung mit festen Grenzflächen kommen, wissen wir.

So ist uns aus KOHLSCHÜTTERS „topochemischen“ Untersuchungen bekannt, daß bei der Reduktion von Silbersalzen aus ammoniakalischer Lösung mit Aldehyd harzartige Umwandlungsprodukte des Aldehyds auftreten, die eine gleichmäßige Verteilung des Silbers begünstigen und eine Krystallisation und damit eine gröbere (makroskopische und mikroskopische) Inhomogenität verhindern können. Wenn wir auf eine konzentrierte ammoniakalische Lösung von Silbernitrat einen Überschuß von Aldehyd im Reagensglas einwirken lassen, kann eine Reduktion eintreten, und zwar in erster Linie an der Glaswand; nach ZSIGMONDY sind hier bevorzugte Stellen, die die Abscheidung der ersten Keime begünstigen. An den Grenzflächen gegen feste Phasen, nämlich gegen die Glaswand, stehe hier der Bildung der neuen Phase Ag der geringste Widerstand entgegen. Zwar erscheine im Mikroskop der entstandene Silberspiegel homogen, ultramikroskopisch sei er es aber nicht, vielmehr sei hier die kolloid-disperse Natur des Spiegels sofort zu erkennen. Daß es nicht zu grober Ungleichförmigkeit des Spiegels komme, sondern zu „makroskopischer Gleichförmigkeit“, beruhe auf der Bildung von Aldehydharzen. KOHLSCHÜTTER nimmt an, daß in allen Fällen von Silberspiegelbildung zunächst eine atomistische Zerteilung des Silbers entsteht und erst eine nachträgliche Kondensation desselben stattfindet. Danach fragen wir uns, ob bei der Spiegelbildung, wie sie sich an den Spirochäten zeigt, ebenfalls zunächst eine atomistische Zerteilung und dann erst eine nachträgliche Kondensation des Silbers entsteht, während an den anderen Grenzflächen der übrigen Gewebsteile ganz andere kolloide Zerteilungsvorgänge sich abspielen. Hier liegen jedenfalls äußerst komplizierte Verhältnisse vor. Bei unvollkommen durchgeführter Reduktion z. B. oder bei Unterbrechung derselben nehmen die Spirochätenformen gerne eine septierte Gestalt in der Form einer unterbrochenen Wellenlinie an, wobei dann die nicht geschwärzten Teile entweder gar keine oder eine hellgelbe bis hellbraune Farbe tragen. Damit ergeben sich also an der Spirochäte selbst bevorzugte Stellen für die Abscheidung erster Keime, die wir kaum mit der Theorie der atomistischen Zerteilung und nachheriger Kondensation erklären können. Waschen

wir in einem anderen Versuch das Silbernitrat mit destilliertem Wasser aus dem Gewebsschnitt aus, so können wir nach vielstündigem Waschen immer noch eine Spirochätenfärbung erzielen, die dann aber nicht mehr die tiefschwarze Tönung zeigt, sondern ein deutliches Braun, die parasitären Gebilde sind *schlanker und feiner*. Wir schließen aus dieser Beobachtung auf eine mehr partielle Ansilberung nur der inneren Teile der Parasiten, während bei der Methode ohne starke Wässerung das schwarze Silber auch an der Oberfläche der Spirochäten sich stark auflagert. Denn sonst dürften ja die „unvollständig“, d. h. bräunlich versilberten Spirochäten nicht schlanker und feiner erscheinen als die geschwärzten. Jedoch könnte es sich hierbei auch nur um eine optische Täuschung infolge der Kontrastwirkung des tiefen Schwarz bzw. des Fehlens derselben handeln.

Im Gegensatz zwischen Schwärzung der Spirochäten und der gelben bis hellbraunen Tönung des übrigen Gewebes bei der Silbersalzreduktion unserer Darstellungsmethoden könnte eine gewisse Parallele zu der Silberspiegelbildung im Reagensglas beim Reduktionsvorgang ammoniakalischer Silbersalzlösungen mit Aldehyden gesehen werden. Dabei verleiht wohl nicht die Festigkeit und Glätte der Spirochätenleiber ihnen diese eigentümliche Grenzflächenbeschaffenheit, die zu dem differenten Verhalten ihrer Oberflächen im Vergleich zu dem anderer Gewebbestandteile führt. Verhalten sich doch auch Bakterien in dieser Hinsicht ganz gleichartig. Neben der Glätte werden wir auch der Benetzbarkeit und Viscosität der Parasitenoberfläche Aufmerksamkeit zuwenden müssen. Handelt es sich doch bei den Spirochäten um dehnbare, vielleicht sogar sehr elastische, überall rasch und leicht penetrierende Gebilde; man denke an das von NOGUCHI festgestellte Durchwachsen der Spirochäten durch BERKEFELD-filter und andere kleinporige Filter, an die Wanderungsgeschwindigkeit im Tierkörper usw. Eine hohe Zähigkeit im Sinne eines erheblichen Viscositätswertes muß den Spirochätenoberflächen zugesprochen werden. Worauf diese innere Reibung beruht, ist bei der Kleinheit der Gebilde sehr schwer zu sagen. Auch die *große Variabilität* dieser inneren Reibung, die in den erheblichen Abwandlungen der Formgestaltung ihren morphologischen Ausdruck findet, erschwert uns das Studium dieser Erscheinungen.

Ob wir gerade an der Spirochätenoberfläche einen *mangelhaften* Schutz gegenüber Elektrolytfällungen von Silbersalzen oder wenigstens einen geringeren als an den übrigen Gewebbestandteilen annehmen müssen, ist sehr fraglich. Jedenfalls kommt es zu einer anderen kolloiden Dispersion an den Grenzflächen der Spirochäten als an denen des übrigen Gewebes. Worauf dieser Dispersitätsunterschied beruht, wissen wir nicht. Eine derartige Verschiedenheit kann aber kaum mit der noch völlig fraglichen Lipoidnatur der Parasitenoberfläche oder Hülle in Zusammenhang gebracht werden. Denn gerade sonstige lipoide Stoffe zeigen durchaus nicht die den Spirochätenoberflächen zukommende Neigung zu schwarz disperser Zerteilung des Silbers. Auch schädigen Lipoidextraktionen die Darstellbarkeit der Spirochäten im Silbersalzreduktionsverfahren nur wenig. Die Spirochätenoberflächen verhalten sich organischen Lösungsmitteln gegenüber different, es scheint, wie wenn Aceton und Pyridin eher eine Art Aufschließung und Verbesserung der Versilberungsmöglichkeiten bedingen würden, während dagegen Benzol, Toluol, Benzin, Alkohol, Äther, Chloroform verschlechternd wirken, obwohl selbst 24stündiges Verweilen in diesen Lösungen die Darstellung der Spirochäten im Versilberungsverfahren nicht zerstört. Eine Mischung von absolutem Alkohol und Äther mehrere Stunden bei 37 Grad angewandt, führt selbst unter mehrmaligem

Abguß der alten und Zuführung neuer Alkohol-Äthermischung nicht zu völliger Vernichtung der Darstellbarkeit der Spirochäten. Jedenfalls werden in einer Reihe von Verfahren zur Darstellung der Spirochäten immer wieder Pyridin und Aceton empfohlen; die Verwendung des Pyridins wird zwecks „Auflockerung des Gewebes“ angeraten, was mir nicht erwiesen scheint. Alle Untersuchungen über das Verhalten der Spirochäten zu Lipoidextraktionsmitteln wurden freilich an formolfixiertem Material vorgenommen. Deshalb ist der Einwand berechtigt, die nicht fixierte Spirochäte könne sich völlig anders verhalten.

Eines ist sicher: Die Bildung schwarzen Silbers an den Spirochätenoberflächen hat eine andere disperse Verteilung der neuen Phase Ag zur Voraussetzung als im übrigen Gewebe. Die schwarze Oberfläche der Spirochäten beruht vielleicht auf einem der molekularen Zerteilung näherstehenden Grad von kolloider Dispersität als die gelbliche oder hellbraune Färbung der Fasern, Zellen, Kerne usw. im übrigen Gewebe.

Die *Niederschlagsbildung*, die wir bei manchen histologischen Methoden, die mit Reduktion von Silbersalzlösungen arbeiten, sehen, beruht auf der raschen chemischen Reaktion in einem molekularen Elektrolytfällungsprozeß. Gerade bei der Spirochätenfärbung mit Silber scheint ein so *feiner* Grad kolloidaler Dispersion notwendig zu sein, daß er schon nahe an der Grenze der molekularen Zerteilung und damit der Niederschlagsfällung steht. Hiermit ist der Gefahrenpunkt für die Darstellung der Spirochäten im Gewebe sehr deutlich gekennzeichnet. Wir werden also bei unseren Methoden der Sichtbarmachung der Spirochäten mit Niederschlagsbildung zu rechnen haben. Diese Erscheinung gilt nicht nur für die Methoden der Schnittbehandlung, sondern sie findet sich auch bei der Gewebsblockbearbeitung, darauf haben wir ja oben schon hingewiesen. Auch bei ihr sehen wir in den äußeren Zonen der Blöcke krystallinische Niederschläge von metallischem Silber. Daß gerade in den äußeren Zonen des Gewebsblocks die Niederschlagsbildung am stärksten ist, hängt wohl mit dem Konzentrationsgefälle in den einzelnen Teilen des Gewebsblockes zusammen und erinnert an die LIESEGANGSchen Ringe bei der Diffusion von Silbernitrat in chromathaltiger Gelatine, insofern die periodischen ringartigen Schichtungen von Silberchromat mit der Entfernung vom Silbernitratropfen immer größere Abstände aufweisen. Bei der Niederschlagsbildung in den Gewebsblöcken ist bemerkenswert, daß, wo die Niederschläge sich finden, die Spirochäten nicht versilbert sind. Man wird auch hieraus entnehmen dürfen, daß ein einfacher Elektrolytfällungsprozeß für die Versilberung der Spirochäten nicht hinreicht, sondern daß die Silberspiegelbildung an und in den Spirochäten nur gleichzeitig mit der Entstehung kolloidalen Silbers vor sich geht. Die Gleichmäßigkeit dieser kolloidalen Verteilung wird im *Schnitt* dadurch erheblich begünstigt, daß wir ihn in eine mit Gelen durchtränkte Membran verwandeln. Was sich dabei abspielt, läßt sich infolge der äußersten Kompliziertheit der physikalisch-chemischen Verhältnisse nicht sagen. Ob reine Grenzflächenerscheinungen, Adsorptionsbedingungen, capillare Vorgänge usw., ob chemische Sorptionsreaktionen eine Rolle spielen oder alles zusammen, läßt sich auch nicht andeutungsweise bestimmen.

Von einer Argyrophilie¹ einzelner Gewebsbestandteile, der Spirochäten und

¹ Der Ausdruck Argyrophilie ist sprachlich richtig, während Argentophilie lateinische und griechische Bestandteile vermengt.

anderer Mikroorganismen sprechen wir, wenn sie eine starke Ansilberung zeigen. Ob es sich um eine wirkliche Argyrophilie, d. h. um eine vermehrte Haftbarkeit von Silber bzw. seinen Verbindungen an den Spirochäten oder anderen stärker geschwärzten Formgebilden handelt, ist ungewiß. Daß die Spirochätenoberfläche und Substanz kein höheres Aufnahmevermögen für kolloidales Silber als die übrige Umgebung hat, beweist die Verbringung der Schnitte in Silbersole. Hierbei kommt es *nicht* zu einer Darstellung der Spirochäten. Gewiß ist eine erhöhte Aufnahmefähigkeit der Spirochäten für Silberverbindungen immer noch möglich, denkbar ist aber auch eine gesteigerte Reduktionskraft, zu erwägen wäre ferner eine besondere Oberflächenbeschaffenheit der Spirochäten, die allein schon das andere Verhalten im Sinne der eigenartigen kolloiden Dispersion des Silbers bedingt und weder zu einer erhöhten Aufnahme von Silberverbindungen noch zu einer vermehrten Reduktionsstärke Anlaß gibt. Endlich könnten noch besondere Grenzflächenvorgänge den Austausch der reagierenden Stoffe zwischen Spirochätenoberfläche und Umgebung im Sinne der eigenartigen Silberschwärzung beeinflussen. Bedeutungsvoll ist ja auch das Verhalten der Spirochäten, insofern als der Schutz gegen den Reduktionsprozeß durch die zugefügten Schutzkolloide an der Spirochätengrenzfläche viel weniger wirksam ist, als im übrigen Gewebe. Man sieht, daß ein Urteil über die tatsächlichen Verhältnisse sehr schwierig ist. Daß die Menge des Silbernitrats keine Rolle spielt, sondern eher die in elektrolytischer Dissoziation vorhandenen Ionen, geht daraus hervor, daß wir die Silbernitratkonzentration weitgehend herabsetzen können, es genügt z. B. eine Silbernitratlösung in der Verdünnung 2:10000, um die Spirochäten zur Darstellung zu bringen, wenn auch gelegentlich nur in septierten Gebilden, ähnlich wie sie bei Unterbrechung der Reduktion zum Vorschein kommen. Unterwerfen wir eine derartig verdünnte Lösung der Elektrolyse, so sehen wir freilich noch eine große Menge von metallischem Silber auftreten.

Daß es sich bei der Versilberung der Spirochäten nicht um ein *elektives Angreifen* der Silbersalzteilchen an den Spirochäten handelt, beweist die wenn auch nur geringe, hellgelbe bis hellbraune Tönung anderer Gewebsteile. Also liegt keine spezifische Affinität vor, sondern lediglich ein spezifischer Dispersitätsgrad kolloidal verteilten Silbers an der Spirochätenoberfläche. Wie dieser spezifische Dispersitätsgrad zustande kommt, ist völlig unklar. Daß er aber den Bakterien in ähnlicher Weise zukommt und sich an ihrer Oberfläche eher noch leichter als an der der Spirochäten, besonders der der Syphilisspirochäten, erzielen läßt, ist sicher (s. auch M. KANTSCHENWA).

Wir haben im *Uran* ein Mittel, das die Achsenzylinderanfärbung verhindert oder wenigstens erheblich abschwächt. RAMON y CAJAL hat diese Eigenschaften des Urans entdeckt, JAHNEL durch Einführung des Urans in die Spirochätendarstellungsmethoden ein sicheres Verfahren ausgearbeitet, im zentralnervösen Gewebe eine starke Versilberung von Fibrillen und Achsenzylindern auszuschalten, ohne daß die Färbbarkeit der Spirochäten wesentlich litt. Schon vorher hatte NOGUCHI (1913) mit seinem Aceton-Pyridinverfahren eine zwar noch recht *launische*, aber in seiner Hand offenbar hinreichend sichere Methode der Spirochätenversilberung im Gewebesblock ohne gleichzeitige und störende Mitimpagnation der Achsenzylinder gefunden, die ihm als erstem den sicheren Nachweis von Spirochäten in der Hirnrinde des Paralytikers und im Rückenmark des Tabikers gestattete. Erst durch Anwendung von Uransalzen (Urannitrat, Uranylsulfat) konnte die Mitanfärbung nervöser faseriger Gewebsteile *sicher* vermieden werden. JAHNEL hat gezeigt, daß eine über ein gewisses Zeitmaß hinausgehende Uranbehandlung auch die Versilberung der Spirochäten schädigt. Um so überraschender ist, wenn STREMPPEL und ARMUZZI (1925) und KÜFS (1929)

von einer Beizwirkung der Uransalze auf die Spirochäte oder von einer fördernden Wirkung des Urans sprechen. Beide Autoren haben mit den von ihnen ausgearbeiteten Gefrierschnittmethoden (STREMPPEL und ARMUZZI: 1½ Stunden reines Pyridin, Auswaschen in Wasser, 2 Stunden in 5% wäßriger Uranylulfatlösung bei Zimmertemperatur, Auswaschen, dann 2% Silbernitratlösung 2½—4 Stunden bei 37 Grad im Brutschrank, dann ¼% Silbernitratlösung, zu der 30—40%ige wäßrige Gummilösung und 5% Hydrochinon zugesetzt werden; KÜFS: Vorbehandlung der Schnitte ½ Stunde mit Bromammonium-Formollösung, ½ Stunde Pyridin, wässern, übertragen auf 10 Minuten in 0,5% Urannitratlösung, Auswaschen, 1,5% Silbernitratlösung 1 Stunde bei 37—40 Grad, dann noch kurzes schnelles Erhitzen in der Silbernitratlösung, Abspülen und kurzes Eintauchen in Silbernitratsodaammoniak- oder Silbernitratammoniaklösung und ohne abzuspülen entwickeln in 5% [bei Silbernitrat-sodaammoniakverwendung] oder bis zu 50% Formollösung [bei Anwendung der Silbernitratammoniaklösung]) auch im *nichtnervösen Gewebe* eine gute Spirochätenversilberung erhalten, die *ausblieb*, wenn die Uransalzvorbereitung weggelassen wurde. Dies ist der Grund für STREMPPEL und ARMUZZI, wie auch für KÜFS der Uranbehandlung eine fördernde Wirkung bei der Versilberung der Spirochäten zuzusprechen. KÜFS äußert sich dahin, daß bei dem KANZLERSchen Verfahren die Verbindung zwischen Uran, Silber und Spirochäte besonders leicht reduziert werde. Den Uransalzen komme ein zweifache Wirkung zu, es verhindere die Mitimpregnation des nervösen Gewebes und es bringe die Schwärzung der Spirochäten bei der Reduktion der „Verbindung zwischen Uran, Silber und Spirochäten“ zustande. Aus der photographischen Technik sei bekannt, daß Uran und Silber sich miteinander „legieren“, darauf beruhe ja die Anwendung des Urans als sog. Uranverstärker. KÜFS meint, daß der wesentliche Vorgang die Sprengung von Verbindungskomplexen Uran-Silber-Achsenzylinder einerseits, Uran-Silber-Spirochäte andererseits sei, der bei der Reduktion ungleich vor sich gehe. Die sehr feste Verbindung zwischen Uran, Silber und Achsenzylinder sei schwerer zu reduzieren, als diejenige zwischen Uran, Silber und Spirochäte. Die sonst ebenfalls sehr feste Verbindung zwischen Silbernitrat und Spirochäte werde durch das Uransalz in eine lockere, leichter reduzierbare umgewandelt, und so komme es, daß in den Gefrierschnitten aus nichtnervösem Gewebe die Spirochäten nur unter Anwendung von Uransalzen zur Darstellung kommen.

Ich glaube nicht, daß die Verhältnisse so einfach liegen. Es handelt sich ja im wesentlichen um recht verwickelte kolloidale Systeme, die Gewebe stellen eine in sich äußerst mannigfaltige Summe von kolloidalen Strukturen dar, dazu kommen dann die gegenseitigen Beeinflussungen der Elektrolyte des Gewebes und der Lösungen (Silbernitrat, Urannitrat usw.); endlich treten chemische Elektrolytfällungen hinzu in Form von Reduktionsprozessen, so daß eine Entwirrung dieser komplexen Vorgänge kaum möglich ist. Bei meiner Mastixgelgerüstmethode gelingt die Spirochätenversilberung auch an mit Uransalzen nicht vorbehandelten Gewebsschnitten von Leber, Niere, Milz, Lunge, Nebenniere ausgezeichnet, die Anwendung derselben Methode auf das nervöse spirochätenhaltige Gewebe führt nur zur Darstellung der Achsenzylinder, also ein genau entgegengesetztes Verhalten wie bei der KUFSSchen und STREMPPEL-ARMUZZISchen Methode, bei denen eine Spirochätendarstellung im nichtnervösen Gewebe nur mit Hilfe von Uransalzen möglich ist und ohne diese nicht gelingt. Offenbar verhalten sich die Spirochäten je nach den Geweben, in denen sie liegen, der Reduktion gegenüber ganz verschieden. An Schnitten aus fetaler Leber mit massenhafter Spirochätenansammlung können wir bei ungenügender Versilberung sehr leicht feststellen, daß in den Leberzellbalken die Pallidae schon sehr gut schwarz dargestellt sind, während sie in den Bindegewebszügen gar nicht oder nur mangelhaft gefärbt erscheinen. Wir dürfen wohl annehmen, daß das Gefüge des Leberzellplasmas dichter ist, es ist mikroskopisch ziemlich homogen, im Gegensatz zu den locker aneinandergereihten Bindegewebszügen. Eigentlich würde eher zu erwarten sein, daß gerade an den Stellen mit lockerer

Gewebsanordnung, die den reagierenden Lösungen leichter zugänglich sind, die Spirochätendarstellung besser gelänge. Schon hieraus ist zu ersehen, daß die Dichtigkeit und überhaupt die strukturelle Beschaffenheit der Gewebe und der einzelnen Gewebsbestandteile einen großen Einfluß auf die Spirochätendarstellung in ihnen ausübt. Es kommt offenbar sehr viel auf die Konzentrationsgefälle der Lösungen an den einzelnen Bestandteilen der Gewebsschnitte an. Je nach der Beschaffenheit der einzelnen Gewebsstrukturen entstehen innerhalb des Schnittes Konzentrationsdifferenzen, die die Optima der Spirochätenversilberung, d. h. der Silberspiegelbildung an den Spirochätenoberflächen, verschieben. So wird vielleicht auch durch die Verwendung von Uransalzen die Verteilung der Konzentrationsgefälle innerhalb von Geweben wesentlich verändert, und damit sind auch die Differenzen in der Anfärbbarkeit erklärbar. Daß die Uransalze die Fähigkeit eine Fibrillenansilberung zu verhindern haben, ist sicher, worauf diese Erscheinung beruht, ist aber noch gänzlich unklar. Jedenfalls macht sich die vom Uransalz bewirkte Hemmung der Ansilberung auch an den Spirochäten geltend, allerdings schwächer als an den Achsenzylindern; gerade diese Differenz des Wirkungsgrades der Uransalze auf die Ansilberung macht es uns möglich — es ist das Verdienst



Abb. 1. Progressive Paralyse. BIELSCHOWSKYSCHES Verfahren der Achsenzylindendarstellung bei Vorbehandlung mit Urannitrat. (Obj. Immersion $\frac{1}{7}$, Ok. 7 \times , Balgauszug 21,5 cm.) Die Ausläufer der Makroglia kommen deutlich zum Vorschein.

JAHNELS, dieses Moment scharf herausgearbeitet zu haben — bei äußerst schwacher hellgelber oder bräunlicher Ansilberung der Achsenzylinder die Spirochäten noch schön geschwärzt darzustellen. Übrigens ist diese Uransalzwirkung leicht durch destilliertes Wasser aus den Schnitten wieder auswaschbar, was mehr auf physikalische Bedingungen, als auf chemische Reaktionen mit dem nachher zugefügten Silber hinweist. Wenn wir Gefrierschnitte, die wir dem BIELSCHOWSKYSCHEN Verfahren der Achsenzylindendarstellung unterwerfen wollen, vorher uranisieren (1 Minute in 1% wäßriger Urannitratlösung), so wirkt dies auf die Achsenzylinderversilberung hemmend ein, dagegen kommen nun auf einmal sehr hübsch Makrogliaformen ganz ähnlich wie beim CAJALSCHEN Goldsublimatverfahren (Abb. 1) zur Darstellung. Das Uran wirkt also nicht nur hemmend auf die Ansilberung eines Gewebsbestandteiles, sondern fördernd auf die Darstellung eines anderen. Die reagierende Menge Silbernitrat erhält mit anderen Worten eine ganz andere Verteilung im Gewebe, was wir eigentlich nur durch physikalische Vorgänge erklären können.

Eines steht fest: *Alle bisherigen Block- und Gefrierschnittversilberungsmethoden sind zur Verwendung bei der multiplen Sklerose ungeeignet.* Zwar ist eine völlige Fibrillen- und Achsenzylinderfreiheit in der *Hirnrinde* beim JAHNELschen Blockverfahren die Regel, ebenso bei den KANZLER-KUFSSchen Gefrierschnittmethoden. Bei der multiplen Sklerose muß aber gerade *das Markweiß* achsenzylinderfrei, oder mit nur ganz schwach in leicht gelber Tönung angesilberten Achsenzylindern erscheinen. Keine der bisherigen Methoden leistet dies. Deshalb war nach einem neuen Verfahren zu suchen.

Nun zeigt sich gerade bei der von mir eingeführten Methode der Mastixbehandlung von Gefrierschnitten aus Nervengewebe, daß die Marksubstanz sich wesentlich heller färbt als die Rinde oder jede andere graue Substanz (siehe Abb. 3, S. 309). Selbstverständlich ist auch hierbei eine Uranvorbehandlung notwendig; aber im Gegensatz zu allen anderen Versilberungsverfahren erscheint die Hirnrinde und das übrige Grau in hellbrauner Tönung, das Mark dagegen und die weiße Substanz hellgelb. Es ist dies ein großer Vorteil des Verfahrens gegenüber allen anderen bisherigen Methoden.

Wenn wir von einer Methode verlangt haben, daß sie nur kurze Zeit in Anspruch nehme, so ist auch diese Forderung erfüllt. Handelt es sich doch um ein Gefrierschnittverfahren, das die Bearbeitung eines Gewebsblockes bis zur völligen Fertigstellung in wenigen Stunden ermöglicht. Ein weiteres Postulat war ferner, Übersichten über große Gewebsgebiete zu erhalten. Wenn wir das Gefrierschnittverfahren nur auf kleine Gewebsblöcke anwenden könnten, so wäre zur Gewinnung eines Überblicks über große Gehirnterritorien die Behandlung außerordentlich vieler einzelner Blöcke notwendig. Damit würde sehr viel Zeit verbraucht. Deshalb ging mein Bestreben dahin, die Methode auch für die Anwendung an großen Gehirnschnitten auszubauen. Wir haben ja in dem CHRISTELLERSchen histotopographischen Verfahren die Möglichkeit, große Gehirngefrierschnitte rasch herzustellen. Selbstverständlich sind diese Schnitte wesentlich dicker als die aus kleinen Gewebsblöcken. Wir kommen aber mit einer Schnittdicke von 40—60 μ beim Schneiden noch gut zurecht, bei 60 μ Schnittdicke lassen sich ohne weiteres Serien von Schnitten gewinnen, ohne daß einer verloren geht. Wir verwenden hierzu den von der Firma Leitz-Wetzlar konstruierten Gefriertisch in der Größe 9:13 cm und haben uns für vollständige Hemisphärenschnitte einen größeren Gefriertisch von 10,5:18 cm besonders konstruieren lassen. Für die Verbringung der Schnitte aus einer Schale in die andere benützen wir besonders große Glasspatel von 9,5 cm größter Tellerbreite und 18 cm Gesamtlänge, da ja bei allen Versilberungsmethoden ein Arbeiten mit Metallspateln unstatthaft ist. Die Glasspatel werden von der Firma Riedel-Leipzig hergestellt.

Ich habe schon betont, daß das Mastixgelgerüst am Gefrierschnitt bezwecken soll, den Schnitt in einen Miniaturblock zu verwandeln. Je dicker der Schnitt ist, um so dünner kann die Mastixkonzentration der alkoholischen Mastixlösung sein. Für die großen 60 μ dicken Gehirnschnitte kommen wir mit einer 1% alkoholischen Mastixlösung aus; bei 30—40 μ Schnittdicke verwenden wir eine 1,5% alkoholische Mastixlösung, während 10 und 20 μ dicke kleine Gefrierschnitte eine 2—3% alkoholische Mastixlösung verlangen. Wir arbeiten aber fast ausschließlich nur mehr mit 60 μ dicken Schnitten, weil diese der mikroskopischen Durchsicht ebenso zugänglich sind

wie die dünneren Schnitte und außerdem den Vorteil haben, daß sie eine geringere Mastixkonzentration brauchen und eine größere Gewebsschicht zur Darstellung bringen. In die strukturellen Zusammenhänge zwischen den einzelnen Gewebsbestandteilen gestattet die Dicke von 60μ eine besonders gute Übersicht. Ein Nachteil dieser dicken Schnitte ist allerdings, daß bei der mikrographischen Darstellung, besonders bei stärkeren Vergrößerungen eine große Zahl optischer Ebenen vorhanden sind, was aber natürlich die Scharfeinstellung auf *einer* optischen Ebene nicht beeinträchtigt. Die Versilberung großer Gefrierschnitte geht ebenso leicht vor sich wie die kleinerer, notwendig ist nur neben der Benützung großer Glasspatel, die keine ins Gewicht fallende Verteuerung des Verfahrens bedingen, die Verwendung großer Objektträger und großer Deckgläser.

Da diese letzteren teuer sind, haben wir große Gehirnschnitte, die wir nicht dauernd aufbewahren wollten, mit Cellophan gedeckt. Selbst wenn dieses als Deckglas benützte Cellophan sich etwas wellt, stört es die mikroskopische Beobachtung infolge seiner völligen optischen Leere nicht. Wir können ohne weiteres auch mit Immersionsvergrößerung die Schnitte betrachten. Allerdings ist es nicht möglich, die mit Cellophan gedeckten mikroskopischen Präparate für alle Dauer aufzubewahren. Gefrierschnitte, bei denen es sich nur darum handelt, sie bei schwacher mikroskopischer Vergrößerung zu betrachten, können statt mit dünnen Deckgläsern mit dickeren Objektträgern bedeckt werden; für stärkere Vergrößerungen (starke Trockensysteme und Ölimmersionssysteme) ist jedoch die Bedeckung mit dünnen Deckgläsern von höchstens 0,2 mm Dicke erforderlich.

Um diese teuren Deckgläser zu sparen, sind wir auch häufig so vorgegangen, daß wir aus den großen Gehirnblöcken zunächst nur wenige große Gefrierschnitte herstellten und durchsahen. Fanden wir eine besonders wichtige Stelle, so schnitten wir uns aus dem großen Hemisphärenblock diese Stelle mit dem Messer aus und verarbeiteten den so gewonnenen kleinen Gewebsblock für sich nach denselben Prinzipien weiter. Man kann auch so vorgehen, daß man eine größere Anzahl großer Gehirngefrierschnitte herstellt, diese bis auf wenige zunächst zu bearbeitende in einer Fixierungsflüssigkeit (Formol oder Alkohol) aufbewahrt und nach Auffindung einer besonders wichtigen Stelle mit der Schere aus den aufbewahrten Gefrierschnitten entsprechende Teilschnitte ausschneidet.

Die Vereinigung des CHRISTELLERSchen histotopographischen Verfahrens mit der von mir ausgearbeiteten Versilberungsmethode gestattet nun eine außerordentlich rasche Übersicht über die Verteilung von Spirochäten in großen Gehirn- und Rückenmarksgebieten. Daneben lassen sich durch die Möglichkeit der Herstellung von Serienschnitten nicht nur histotopographische Vergleiche der Ansiedlung der Erreger in einander nahe liegenden Gebieten erzielen, sondern wir können abwechselnd einen Schnitt parasitologisch durchforschen, den nächsten Schnitt einer speziellen histologischen Methode (Marscheiden-, Fett-, Zellfärbung) zuführen und damit unsere Einsicht in das pathogenetische Geschehen vertiefen. Hiervon wird später noch oft die Rede sein müssen. Im übrigen können die großen Gehirnschnitte auch nach der Versilberung noch anderen Färbungen zugeführt werden, wobei allerdings wegen der Dicke der Schnitte die Farblösungen der Schnitte nicht zu konzentriert angewendet werden sollen. Nachfärbungen mit Säurefuchsin, mit polychromem Methylenblau, mit MAY-GRÜNWALDScher Farblösung, mit der SPIELMEYERSchen Marscheidenfärbung sind möglich und gestatten einen vorzüglichen Einblick in die Beziehungen zwischen den einzelnen Gewebsbestandteilen und den Parasiten. Auch hiervon wird später noch die Rede sein müssen.

Nach Art einer Färbvorschrift dargestellt gestaltet sich das Versilberungsverfahren folgendermaßen:

Spirochätendarstellung an großen Gefrierschnitten (GEL-GERÜST-Methode)
(auch für kleinere Schnitte brauchbar).

1. Wässern des längere Zeit in Formol fixierten Gewebsblockes in fließendem Wasser 2—5 Stunden.
2. Gefrierschnitte 60 μ .
3. Schnitte in Aqua bidestillata.
4. Übertragen der Schnitte über Nacht in geschlossener Schale in 96%igen Alkohol; es ist dies nicht unbedingt notwendig, empfiehlt sich aber, wenn man eine hellere Gesamttönung der Schnitte zu erhalten wünscht. (Längeres Verweilen in Alkohol bis zu 72 Stunden schadet nichts.)

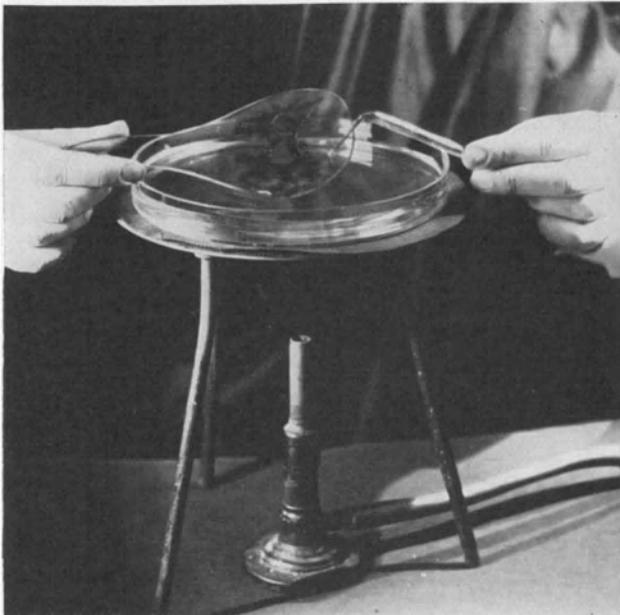


Abb. 2. Soll die Handhabung des Glasspatels, der Glasschale und das Erwärmen veranschaulichen. Der Schnitt auf dem Glasspatel umfaßt einen Frontalschnitt durch beide Hirnhälften.

5. Übertragen der Schnitte in eine geschlossene Schale mit 1% alkoholischer Uran-nitratlösung, angesetzt mit absolutem Alkohol, hierin bleiben sie 1 bis höchstens 2 Minuten bei Zimmertemperatur.

6. Übertragen der Schnitte in 2—3 Schalen mit *heißem* bidestilliertem Wasser, in der letzten dieser Schalen bleiben die Schnitte $\frac{1}{2}$ Stunde bei Zimmertemperatur.

7. Übertragen der Schnitte in eine geschlossene Schale mit 1% alkoholischer Mastixlösung 5 Minuten bei Zimmertemperatur.

8. Abspülen in Aqua bidestillata, wobei weißliche Wolken von den Schnitten abgehen. Schnitte einzeln aus der Mastixlösung ins Wasser geben (leeren Glasspatel *vor* Eintauchen in die Mastixlösung jedesmal in abs. Alkohol abspülen!). Die Schale mit bidestilliertem Wasser muß so lange gewechselt werden, bis keine weißen Wolken mehr von den Schnitten abgehen und auf der Oberfläche des Wassers keine metallisch schimmernden Fleckchen mehr sichtbar sind. Meist genügt dreimaliges Wechseln.

9. Übertragen der Schnitte in 0,1%ige Silbernitratlösung. Die Schnitte werden in dieser Lösung erwärmt; die Schale mit der Silbernitratlösung steht auf einem Dreifuß mit

Asbesteller (Abb. 2). Die Schale mit den Schnitten wird nunmehr ohne Deckel offenstehend erhitzt, bis die Lösung dampft und sich deutliche Bläschenbildung zeigt. Reichlich Flüssigkeit nehmen, die Schnitte sollen in der Schale möglichst nicht miteinander in Berührung kommen! Deshalb sind für große Schnitte große Schalen von ungefähr 15 bis 18 cm Durchmesser zu nehmen und je nach Größe der Schnitte nicht mehr als 2—3 in eine Schale zu geben. Die Schnitte auf dem Asbesteller in der Schale 2—3 Minuten abkühlen lassen und

10. Abspülen in 2 Schalen mit Aqua bidestillata (heiß).
11. Übertragen der Schnitte in dieselbe Mastixlösung und genau so lange wie bei 7.
12. Abspülen in Aqua bidestillata wie bei 8.
13. Übertragen der Schnitte in eine jedesmal frisch herzustellende 5%ige wäßrige Brenzcatechinlösung, der etwa 4 Tropfen einer 3%igen alkoholischen Mastixlösung bis zu einem leicht milchigen Ton des Gemisches zugesetzt werden. Dieses Gemisch wird durch ein doppeltes Filter filtriert. In diese, *ohne die Schnitte erst stark erwärmte, kurz vor dem Kochen befindliche Lösung* kommen die Schnitte und bleiben hier 6—8 Minuten.
14. Abspülen in zweimal gewechseltem heißem bidestilliertem Wasser, evtl. nachfärben (einige Minuten in 1%iger alkoholischer Säurefuchsinlösung), aufsteigende Alkoholreihe, Xylol, Balsam.

Die *Urannitratlösung* (Uran. nitr. pro analysi Merck) kann in dunkler Flasche mit Glasstöpfel dauernd aufbewahrt werden. Sie ist mit absolutem Alkohol (Alcoh. abs. pro analysi Merck) anzusetzen. Einmal gebrauchte Lösung kann nicht mehr verwendet werden.

Herstellung der Mastixlösung: 6 g Mastix levantica pulv. (Merck) in 100 ccm 96%igem Alkohol oder entsprechend mehr (12 auf 200 usw.) werden in ein Gefäß mit großem breiten Boden, in dem sich bereits ein Teil der Alkoholmenge befindet, unter Schütteln gebracht, der Rest Alkohol nachträglich zugegeben und geschüttelt. Die trübe, mit Bodensatz versehene Mischung wird mehrmals umgeschüttelt, nach 2- bis mehrtägigem Stehenlassen im geschlossenen Gefäß scharf zentrifugiert ($\frac{1}{2}$ Stunde), vom Bodensatz sorgfältig abgegossen. Hierauf ist die Lösung gebrauchsfertig, sie muß vollkommen klar sein. Zum Gebrauch wird diese Stammlösung mit *absolutem Alkohol* in entsprechendem Verhältnis verdünnt und durch ein doppeltes Filter filtriert. Die Mastixlösung muß von allen Substanzteilchen peinlichst befreit sein, sonst ist das Gelingen der Färbung infolge Niederschlagsbildung in Frage gestellt.

Silbernitratlösung mit Argentum nitricum cryst. pro analysi Merck ist in brauner Flasche mit Glasstöpfel in dunklem Raume aufzubewahren. Ansetzen 0,1%ig mit Aqua bidestillata!

Brenzcatechinlösung (Brenzcatechin. cryst. Pyrocatechin Merck).

Die für die Mastixlösung verwendeten Schalen, ebenso die Uranshalen sowie Meßzylinder und Trichter sind vor Gebrauch mit absolutem Alkohol auszuspülen.

Es empfiehlt sich, auch die für die Silberlösung benützten Schalen nicht zu wechseln, sondern immer dieselben Schalen zu nehmen und sie nicht mit Tüchern und dergleichen zu reinigen, sondern vor Gebrauch mit heißem bidestilliertem Wasser gründlich auszuspülen.

Ferner ist mit Glasspateln bzw. Glashäckchen und nur mit Aqua bidestillata zu arbeiten. Möglichst faserfreies Filtrierpapier benutzen!

Die Schnitte müssen möglichst faltenfrei von Schale zu Schale übertragen werden.

Reicht die Uranzeit von 2 Minuten nicht aus, um ein *völliges* Verschwinden der dunklen Achsenzylindertönung zu erreichen, so kann man das alkoholische Uran länger einwirken lassen, bei zu langer Einwirkung wird aber auch die Spirochätenversilberung schließlich verschwinden.

Die Schnitte müssen eine hellgelbe Farbe haben, die graue Substanz zeichnet sich etwas dunkler als die weiße ab, braune Flecken weisen auf eine ungenügende Uranisierung an diesen Stellen hin. Gegen schwarzen Hintergrund gehalten, zeigen die Schnitte eine eigentümliche Fluorescenz. Sie müssen bei sauberem Arbeiten völlig niederschlagsfrei sein.

Es empfiehlt sich, bevor man an die Bearbeitung des Zentralnervensystems bei multipler Sklerose geht, sich erst an syphilitischem Gehirnmateriale (spirochätenhaltigem Paralysehirn) gründlich in die Methode einzuarbeiten.

C. Die Anwendung des neuen Verfahrens.

Das Verhalten gewebeeigener und gewebefremder Formelemente.

Da besonders im Gewebe des Zentralnervensystems alle möglichen Gewebsbestandteile bei den bisherigen Methoden Silber von dunkler, brauner bis schwärzlicher Farbe annahmen, so war zunächst eine Methode auszuarbeiten, die die dunkle Versilberung von gewebeeigenen Bestandteilen völlig ausschloß. Ein solches Verfahren war mit unserer neuen Mastixmethode gefunden. Aber auch hier zeigen viele Gewebsbestandteile eine Ansilberung, wenn auch nicht in schwarzer, sondern in hellgelber und damit andersdisperser Form und besonders im Mark viel schwächer gelb, als bei den bisherigen Verfahren. Deshalb mußte eine Reihe von Kontrolluntersuchungen vorgenommen werden, um den Beweis zu führen, daß außer Bakterien, Spirochäten und Spirochätenbestandteilen keine anderen im Gewebe enthaltenen Teile sich in der schwarzdispersen oder starkdunklen Art und Weise anfärben.

Dabei hat sich ergeben, daß die Beschränkung der schwarzen Dispersitätsphase des Silbers auf die Spirochäten nicht absolut ist. Für unsere praktischen Zwecke genügt freilich die Methode vollkommen. Wir müssen aber hier unbedingt noch alle diejenigen Stoffe erwähnen, die eine erhöhte Neigung zu einer Ansilberung in dunkeldisperser Form zeigen. Hierher gehören das Formolpigment und die Stoffe der sogenannten kolloiden Degeneration, das Melanin, melaninhaltige Ganglienzellen und die Chromatophoren, endlich die Granula gewisser isoliert vorkommender Gefäßwandzellen.

Formolpigment kommt in Gehirnen häufig vor. Gerade bei den Entzündungskrankheiten besteht offenbar eine erhöhte Durchlässigkeit gewisser Bestandteile der Blutflüssigkeit durch die Gefäßwände. Infolgedessen kommt es gelegentlich bei Verbringung des Gehirns in Formol zur Ausbildung dieses Formolpigments. Wir sehen dieses in derartigen Fällen besonders gern an den Randzonen der zentralnervösen Substanz auftreten und finden es im obersten Saum der Hirnrinde, wie auch unter dem Ependym oder zwischen Ependymzellen. Eine besonders bevorzugte Stelle ist die Gegend um die Vena terminalis zwischen Nucleus candatus und Thalamus opticus. Hervorzuheben ist, daß dieses Formolpigment nicht immer außerhalb von Zellen zu liegen braucht; es findet sich auch innerhalb von Glia-, manchmal sogar auch innerhalb von Ganglienzellen. Die Form des Pigments ist keineswegs immer gleichartig, grobe Körnchen und Kügelchen wechseln ab mit feinen und feinsten krystallinischen Nadeln und Nadelchen. Das Formolpigment hat aber schon eine dunkelbraune bis schwärzliche *Eigenfarbe vor jeder Behandlung*. Wenn wir also einen unbehandelten Schnitt mit einem versilberten vergleichen, so können wir sofort das Formolpigment als solches identifizieren. Daß dieses mit sehr dunkler Eigenfarbe ausgestattete Pigment sich auch nach der Versilberung darstellt, darf uns danach nicht weiter wundern.

Bei multipler Sklerose wie überdies auch bei anderen Entzündungskrankheiten schlägt sich nun gelegentlich innerhalb eines Herdes Formolpigment nieder, allerdings immer nur in der Umgebung eines erweiterten Blutgefäßes. In manchen Fällen findet sich dieses Pigment bei multipler Sklerose in sehr dichter Anhäufung, so daß es den Herden bei Betrachtung mit bloßem Auge schon eine gewisse dunklere Tönung verleiht. Die bläuliche Farbe mancher Herde

von multipler Sklerose rührt von diesem Formolpigment her. Auch bei der sklerosierenden Hemisphärenmarkentzündung (diffuse Sklerose) habe ich dieses Pigment sehr zahlreich an blauverfärbten Herdstellen gefunden. Es macht keine Schwierigkeit, dieses Pigment von den argyrophilen Spirochätenbestandteilen zu unterscheiden. Denn erstens zeigen die Spirochätenbestandteile im ungefärbten Schnitt keinerlei Eigenfarbe und zweitens ist die Form der Formolpigmente auch an unmittelbar benachbarten Stellen so wechselnd und ungleich, daß auch bei geringer Übung eine Verwechslung dieses Pigments mit anderen Stoffen nicht möglich ist.

Die *Corpora amylacea* bieten auch im versilberten Präparat ihre charakteristische rundliche bis eiförmige Gestalt dar, außerdem ihre eigentümliche Lichtbrechung. Eine bräunliche Tönung derselben kommt vor, selten auch eine äußerst feine schwärzliche Punktierung, besonders im Innern. Jedoch können diese Gebilde auch im versilberten Präparat als solche ohne weiteres identifiziert werden. Dasselbe gilt für die *kolloid-hyalinen Substanzen*, die sich ja in manchen Fällen von Paralyse nachweisen lassen und durch ihre Mächtigkeit und einen scholligen Bau auszeichnen. Das *Melanin* ist durch seine im nativen Präparat hervortretende dunkle Eigenfarbe gekennzeichnet und findet sich nur an ganz bestimmten Stellen des Zentralnervensystems. Die Melaninkörnchen erscheinen nach der Versilberung nicht in der tiefschwarzen Tönung der Spirochäten und ihrer Bestandteile, sondern in einer mehr bräunlichen. Sie sind ziemlich gleichmäßig groß und von rundlicher Form, so daß auch sie unschwer von Spirochäten und ihren Teilen zu unterscheiden sind. Auch die Granula gewisser normalerweise sehr verbreitet vorkommender Gefäßwandzellen (*Pericyten*?) unterscheiden sich in ihrer bräunlichen Tinktion und durch ihre Gleichförmigkeit von bakteriellen und anderen parasitären Leibessubstanzen.

Besonderes Augenmerk wurde auf das Verhalten der bei multipler Sklerose ja sehr häufigen *lipoiden Abbaustoffe* gerichtet. Fettkörnchenzellen in Erweichungsherden, ganz einerlei welcher Herkunft, lipoides Pigment in Ganglienzellen, die prälipoiden und lipoiden Stoffe bei der familiären amaurotischen Idiotie gaben niemals die schwarze Tönung wie sie sonst die Spirochätenbestandteile zeigten. Vielmehr blieb die Ansilberung des Lipoids durchaus im Bereich der hellgelben Silberdispersität. Wenn F. LÜTHY in einem seiner Fälle von multipler Sklerose von einer Silberimprägnation der Fettsubstanzen in den Fettkörnchenzellen spricht, so vermisse ich die Beweisführung, ob es sich hier nicht um schon ohne jegliche Behandlung vorhandenes Pigment mit natürlicher dunkler Eigenfarbe gehandelt hat. Was er in seiner Arbeit als versilberte Fettkörnchen in Fettkörnchenzellen von perivascularer Anordnung abbildet, kann ebenso gut Formolpigment sein. In dem gleichen Fall konnten von LÜTHY auch Ganglienzelleneinschlüsse im Striatum angesilbert werden; außerdem betont LÜTHY, daß es sich in diesem Fall um einen solchen mit subakuten Herden handle. Gerade diese Tatsache bestärkt meine Vermutung, daß es sich in dem genannten Fall um Formolpigment mit Eigenfarbe gehandelt haben dürfte. Vor allem in Fettkörnchenzellen habe ich sowohl im adventitiellen Lymphraum wie auch im Parenchym bei subakuten Herden der multiplen Sklerose gelegentlich eine dunkle Eigenfarbe aufweisendes Formolpigment in den mannigfaltigsten Formen, Kugeln, Kügelchen, feinen

Nädelchen bis zu groben Brocken nachweisen können. Dem oberflächlichen Betrachter kann hierbei eine Verwechslung mit spirochätenartigen Gebilden und ihren Trümmern unterlaufen. Daß aber der *lipoide Abbaustoff*, den wir häufig bei allen möglichen Krankheitsprozessen und so auch besonders oft und ausgedehnt in den Herden der multiplen Sklerose vorfinden, sich bei Anwendung meiner Methode in der Form des schwarzdispersen Silbers anfärbt, ist völlig ausgeschlossen. LÜTHY hat sich ja auch insofern eine Reserve auferlegt, als er nicht behaupten wollte, daß Fettkörnchen sich immer mit meiner Methode färben, und daß meine argyrophilen Abbaustoffe fettige Stoffe darstellen würden. Daß gelegentlich, besonders in den adventitiellen Lymphräumen, Abräumzellen, die lipoide Stoffe enthalten, sich dunkelgelb aus dem hellgelben Farbton des übrigen Gewebes herausheben, kommt gewiß vor. Von hier ist aber noch ein weiter Schritt bis zur tiefschwarzen Darstellung der Spirochätenoberfläche. Gewöhnlich handelt es sich dann, wie durch ungefärbte Vergleichspräparate derselben Stelle nachgewiesen werden kann, um Abräumzellen, die neben den lipoiden Stoffen auch noch andere, mit einer dunklen natürlichen Eigenfarbe, in sich tragen. Es ist also bei einiger Erfahrung völlig unmöglich, lipoide gewebeeigene Bestandteile des Zentralnervensystems mit den gewebfremden Spirochätenbestandteilen, schon allein auf Grund ihres verschiedenen Verhaltens bei meinem Versilberungsverfahren, zu verwechseln.

Bekanntlich wird bei der *Achsenzylinderdarstellung* ein Silbersalzreduktionsprozeß benützt. Die Neurofibrillen sollen ein besonders großes Lösungsvermögen für Metallsalze nach BETHE haben. Das den Fibrillen anhaftende Metallsalz kann dann durch starke Reduktion sichtbar gemacht werden. So geschieht dies bei der Silberimprägnation nach CAJAL durch Behandlung mit Silbernitrat und nachheriger Reduktion mit Pyrogallussäure oder Hydrochinon. Beim BIELSCHOWSKYSCHEN Verfahren wird ebenfalls eine Silbersalzlösung reduziert und zwar durch Aldehyd (Formalin). So darf es uns nicht wundernehmen, daß auch bei unserem neuen Verfahren, das ja auf einem ähnlichen Prinzip beruht, die gewebeeigenen Achsenzylinder und Neurofibrillen eine leichte Silbertönung zeigen. Durch die von CAJAL eingeführte Uranbehandlung wird aber, wie schon erwähnt, die Imprägnierung der Achsenzylinder und Neurofibrillen verhindert. Bei meinem Verfahren erscheint es besonders vorteilhaft, daß gerade an Stellen dichtester Ansammlung von Achsenzylindern eine viel hellere Gesamttönung der Schnitte, z. B. im Markweiß, erreicht wird, als etwa in der Rinde und sonst im nervösen Grau, das sich in einem dunkleren Gelb abbildet. Dem entspricht im mikroskopischen Bild eine diffus hellgelbe, die Abgrenzung im einzelnen nicht mehr ermöglichende Tönung der Achsenzylinder, während Spirochäten und ihre Teile tiefschwarz sind. Damit wird die Erkennung der Spirochäten auch bei schwächeren Vergrößerungen erleichtert, sie heben sich auf hellgelblichem Grund tiefschwarz ab und fallen damit deutlich ins Auge. Geprüft mußte noch werden, ob nicht *degenerierende* Achsenzylinder entsprechend ihrer stärkeren Argyrophilie Neigung zur dunklen bis schwarzen Tönung haben. Zu diesem Zweck wurden eine Reihe von schweren Krankheitsprozessen mit völliger Erweichung des Gehirngewebes, traumatische Zerstörungen, Grenz- und Randzonen von Geschwülsten usw. der Behandlung mit dem neuen Verfahren unterworfen. Es stellte sich

dabei heraus, daß zwar eine stärkere Argyrophilie degenerierender Achsenzylinder tatsächlich vorhanden ist. Die Endkeulen (Boules terminales) boten manchmal ein dunkles *Braun* dar, gleichzeitig mit ihnen behandeltes spirochätenhaltiges Hirnmateriale ergibt aber eine ganz andere Tönung der Spirochäten und ihrer Bestandteile. Manchmal sehen wir auch Degenerationen von Achsenzylindern und Neurofibrillen in Form von Fragmentation, daneben fädige Auftreibungen ohne Fragmentation. Auch an derartig veränderten Achsenzylindern zeigt sich eine stärkere Argyrophilie. Solche vermehrt argyrophilen Bestandteile der Achsenzylinder oder Neurofibrillen von Spirochäten zu unterscheiden, ist ohne weiteres möglich, da erstens einmal in dem dicken Schnitt von 60 μ die Veränderung dieser nervösen gewebeeigenen Elemente auf so weite Strecken hin zu verfolgen ist, daß die Länge der degenerierten Gebilde ganz außerhalb der Größenordnung der in Frage kommenden Parasiten liegt. Außerdem entspricht aber auch die Farbtönung nicht der tiefschwarz glänzenden der Parasiten.

Bei der Darstellung der *fasrigen und protoplasmatischen Glia* werden ebenfalls Silbersalzlösungen verwandt, z. B. kommt bei dem schon erwähnten HORTEGA-schen Verfahren eine Sodasilbernitratlösung und Reduktion mit Formol zur Anwendung. Infolgedessen mußte auch bei unserer neuen Methode besonderes Augenmerk darauf gerichtet werden, ob sich nicht irgendwelche Gliabestandteile gelegentlich einmal in stark schwarzer Farbe darstellten. Deshalb wurden Gehirnteile mit abnorm starker fasriger oder plasmatischer Gliawucherung bearbeitet (Fälle von Atherosklerose mit starker perivaskulärer Gliose, Fälle von spongiosen Schichtenschwund, Gliome mit starker Gliafaserwucherung usw.). Nirgends konnte eine auch nur einigermaßen stärkere Argyrophilie der Gliafasern oder anderer Gliaelemente aufgefunden werden. Wenn LÜTHY betont, daß bei meinem Verfahren die Möglichkeit der Versilberung von Gliafasern immer noch vorliege, so muß ich dem auf Grund meiner vielfältigen Erfahrungen bei einer großen Zahl von Kontrollfällen unbedingt widersprechen. Es kommt nicht vor, daß Gliafasern tiefschwarz oder auch nur dunkler braun bei meinem Verfahren sich darstellen. Eine Verwechslungsmöglichkeit von Gliafasern mit Spirochäten oder deren Teilen ist völlig ausgeschlossen.

Von weiteren gewebeeigenen Elementen muß das *mesodermale Bindegewebe* noch besonders erwähnt werden, weil gerade zur Darstellung zarter mesenchymaler Bindegewebsgeflechte Silbersalzreduktionsverfahren erfolgreich angewendet werden. Ich erwähne hier nur das BIELSCHOWSKY-MARESCHSche Verfahren oder die ACHUCARROSche Tanninsilbersalzreduktionsmethode, bei der die Gitterfasern sich durch eine tiefschwarze Färbung von dem gelblichen Untergrund abheben. Daher war bei meiner neuen Methode besonders auf das Verhalten der Argyrophilie des Bindegewebes zu achten, ist ja doch die Vorbehandlung der Schnitte bei dem ACHUCARROSchen Verfahren in einer 100%igen kalt gesättigten Tanninlösung auch kaum etwas anderes, als eine Vorbehandlung mit einem besonderen kolloidgelösten oder hochpolymeren Stoff. Nun zeigt sich tatsächlich, daß bei meinem neuen Verfahren die meningealen Hüllen und die Wände der Gefäße gerne in einer dunkleren Tönung sich abheben. Es kommt zu einer braunen Farbnuance und die Gefäßwände sind die dunkelsten Partien des Schnittes. Aber das im Vergleich zum übrigen Schnitt dunklere Braun der Gefäßwände hebt sich von dem tiefen Schwarz der

Spirochäten vollkommen ab, so daß keinerlei Schwierigkeiten bei der optischen Differenzierung entstehen. Selbst die in Gefäßwänden enthaltenen Spirochäten und Spirochätenteile bieten mit ihrer tiefschwarzen Tönung einen dunklen und klaren Farbkontrast gegenüber dem Braun der Gefäßwände und der Bindegewebsfasern. Vergleichen wir Gehirnschnitte mit Gitterfaserwucherungen (etwa gummöse Bildungen), die mit meinem neuen Verfahren hergestellt sind und solche die nach ACHUCARRO behandelt wurden, so sehen wir, daß bei dem neuen Verfahren kaum irgendwelche gewucherten mesenchymalen Reticulinfäserchen und auch nicht elastische oder kollagene Fasern zum Vorschein kommen. Wahrscheinlich spielt hierbei auch die Uranisierung der Schnitte eine große Rolle. Sehen wir doch, daß mit Uransalzen vorbehandelte Schnitte, wenn sie nachher dem ACHUCARROSchen Verfahren unterworfen werden, ebenfalls die Gitterfäserchen nur mehr schwach angefärbt und keineswegs mehr quantitativ zur Anschauung bringen. Andererseits kann ein Weglassen der Uranvorbehandlung bei meiner Methode zu einer sehr hübschen Darstellung der mesenchymalen Strukturen des Gefäßbindegewebes (und der Achsenzylinder) führen.

Ein besonderer Vorzug der neuen Methode ist, wie schon mehrfach erwähnt, der, daß die graue Substanz dunklere Gesamttönung hat als die weiße, das Bild (Abb. 3, S. 309) zeigt dies besonders deutlich. Worauf diese Farbänderung, die im Gegensatz zu den bisherigen Silbersalzreduktionsverfahren steht, beruht, läßt sich nicht sagen und ist ja auch belanglos. Jedenfalls heben sich die Grenzen von grauer und weißer Substanz auf diese Weise sehr scharf ab.

Im ganzen läßt sich somit sagen, daß bei Anwendung der neuen Methode gewebefremde von gewebeeigenen Bestandteilen leicht zu trennen sind. Eine gewisse Schwierigkeit bereiten manche pathologisch veränderten Gehirne, insofern bei ALZHEIMERScher Krankheit und seniler Demenz die Neurofibrillen und fädigen Bestandteile der Drusen gelegentlich eine dunkelbraune und manchmal sogar leicht schwärzliche Farbe annehmen. Dies ist aber auch der einzige Fall von tiefschwarzer Anfärbung irgendwelcher gewebeeigener Bestandteile des Zentralnervensystems. Trotzdem ist es möglich, in Gehirnen mit Drusen die Spirochäten nachzuweisen, z. B. bei senilen Paralyzen. Hier erleichtert uns freilich die typische Form der Spirochäten die Unterscheidung. Es wäre aber zweifellos falsch, würden wir wegen dieses Versagens der Färbung in einem einzelnen Fall die ganze Methode verwerfen. Haben wir doch die Möglichkeit, die senilen und präsenilen Veränderungen des Gehirns auch mit dem BIELSCHOWSKYSchen Verfahren nachzuweisen und damit solche Gehirne von der Bearbeitung mit unserer Methode entweder auszuschließen oder wenigstens an die Bewertung der Befunde mit größter Vorsicht heranzugehen. Es wäre ja auch nicht richtig, wollten wir etwa die LEVADITISCHE oder JAHNELSche Methode für die Spirochätendarstellung ungeeignet ansehen, weil auch bei diesen beiden Methoden besonders hübsch die fädigen Bestandteile der Drusen zur Darstellung kommen.

Die Darstellung *gewebefremder Elemente* gelingt mit dem neuen Verfahren gut. Die Bakterien stellen sich womöglich noch leichter als die Spirochäten und in derselben Weise geschwärzt dar. Da die Leichen häufig erst längere Zeit nach dem Tode sezirt werden, kommt es gelegentlich zu einer postmortalen

Einwanderung von Fäulnisbakterien und anderen mit der neuen Methode darstellbaren Kleinlebewesen. Besondere Bedeutung beanspruchen diese Befunde, weil wir ja gerade bei der ätiologischen Erforschung der multiplen Sklerose bestrebt sein müssen, alle *zufälligen* Beimengungen auch *gewebsfremder* Formbestandteile von den *ätiologisch wesentlichen* zu trennen. Ich habe deshalb in einer längeren Reihe von Versuchen lebende Kulturen von Bakterien und solche, die mit Formol versetzt worden waren, in formolfixierte Gehirnschubstanz eingespritzt und derartig behandeltes Gehirnmaterial nach weiterer Härtung in Formol der Behandlung mit dem neuen Verfahren unterzogen. Hierbei kommt es immer zu einer schwarzen Versilberung der fremden Keime. Lassen wir Gewebsschnitte von beliebigem Gehirnmaterial in Wasser stehen und sorgen dafür, daß es hierin zur Entwicklung von Bakterien kommt, so sind die im Wasser entwickelten Mikroben darstellbar. Auch Fäden von Schimmelpilzen zeigen eine bräunliche bis schwärzliche Verfärbung. Bei der Sektion kommt es nicht selten zu einer Verschmutzung von Gehirnteilen und einem Anhaften von Bakterien und anderen Keimen. Wir haben deshalb die unzerschnittenen Gehirne zunächst einige Tage in Formol gehärtet, womit ja eine Verschmutzung innerer Teile des Gehirns vermieden ist. Den meningealen Hüllen anhaftende Keime lassen sich sehr leicht durch Abziehen der Meningen von dem in Formol gehärteten Gehirn beseitigen. Andere Möglichkeiten des Eindringens zufälliger Mikroben in die zu bearbeitende Hirnschubstanz liegen mit dem Wässern der Gehirnteile vor. Aus diesem Grunde wurde zum Wässern doppeldestilliertes Wasser oder Leitungswasser verwendet, das durch SERTZfilter geschickt und damit völlig keimfrei gemacht wurde. Jedoch hat sich gezeigt, daß diese Maßnahme im allgemeinen nicht nötig ist, da unser Leitungswasser außerordentlich wenig Keime enthält und diese infolge des dauernden Flüssigkeitsstromes kaum Gelegenheit haben, im Gewebe, vor allem in den inneren Schichten desselben, sich anzusiedeln. Beim Schneiden fallen ja auch gewöhnlich die obersten Schichten des Gewebes ab, so daß ein Haften an der Oberfläche, selbst wenn es vorkäme, für die weitere Bearbeitung der Schnitte belanglos ist.

Grampositive und gramnegative Bakterien verhalten sich der neuen Methode gegenüber gleich. Ebenso sind alle Spirochäten darstellbar, dagegen nicht Trypanosomen. JAHNEL hat darauf aufmerksam gemacht, daß die im Nervengewebe liegenden Parasiten „den Eindruck eines Fremdkörpers“ machen, zum Unterschied von ähnlich gewundenen Gewebfasern erscheinen sie gewebsfremd, wie er „diesen deutlichen, schwer in Worte zu kleidenden Eindruck“ bezeichnet hat. Dieser Eindruck der Gewebsfremdheit gilt auch für Bakterien und andere nicht zum Gewebe gehörige Bestandteile. Er hängt mit der schwarzdispersen Form des Silbers zusammen, manchmal aber auch damit, daß um die Bakterien und Spirochäten herum eine minimale, den Fremdkörper aber überall umkleidende Gewebsleere zu bestehen scheint. So ist es also bei einiger Einübung, die vor allem mit spirochätenreichen Gehirnen von Paralyse vorgenommen werden sollte, außerordentlich leicht, gewebeeigene Formbestandteile von gewebsfremden Elementen zu trennen.

II. Die Anwendung des neuen Verfahrens auf die Paralyseforschung.

A. Spirochäten und Untergangserscheinungen derselben in typischen Paralysefällen.

Die CHRISTELLERSche histotopographische Behandlung großer Gefrierschnitte ermöglicht uns vor allem mit dem neuen Schnittversilberungsverfahren eine rasch herzustellende und über große Flächen ausgedehnte Übersicht vom Verteilungsprozeß der Spirochäten im Zentralnervensystem des Paralytikers.

1. Über den Spirochätenuntergang im Allgemeinen und bei progressiver Paralyse.

Zu wissen, wann, wie und wo ein Spirochätenuntergang im Wirtsgewebe sich vollzieht, ist Voraussetzung für die Beantwortung einer Reihe von bedeutsamen pathogenetischen Fragen. Haben wir sichere Merkmale des Spirochätenunterganges, so vermögen wir auch eher etwas über die Lebensdauer des Parasiten auszusagen. Handelt es sich aber bei den vermeintlichen Untergangserscheinungen nur um biologisch anders zu deutende Erregerformen im Sinne von Entwicklungs-, Ruhe- oder sonstigen Zwischenphasen, so erhalten wir über die Lebensdauer keine Auskunft und in der pathogenetischen Deutung ist dann besondere Vorsicht geboten.

Das Aussehen der Erreger im Gewebsschnitt bringt uns nur einen Augenblicksstand aus dem Lebenszyclus derselben zur Darstellung. Wir können über Untergangserscheinungen des Erregers etwas Sicheres erst dann erfahren, wenn wir ihn unter den mannigfaltigsten Lebensbedingungen (in Kulturen, in möglichst vielen menschlichen und tierischen Geweben, in den verschiedensten Stadien des von ihm hervorgerufenen Krankheitsprozesses) studieren, wenn wir ferner im Tierexperiment Entstehung, Höhepunkt und Schwinden der Krankheitsprozesse verfolgen und dabei die morphologische Erscheinungsweise der Spirochäten und ihre jeweilige biologische Aktivität (im Überimpfungsversuch) beobachten und wenn wir schließlich noch heranziehen, was uns über den Untergang nahe verwandter Erreger bekannt ist.

Wir wissen nun, daß, einerlei um was für eine Art von Spirochäten es sich handelt und einerlei in welchem Gewebe sie sich ansiedeln, atypische vom Spiraltypus mehr oder weniger abweichende Formen nicht selten vorkommen. Zwischen den typischen Leptospiren und den Treponemen besteht ja schon insofern ein durchgängiger Formunterschied, als bei der einen Art gleichmäßige Windungen von gleicher Tiefe und Breite vorhanden sind (Treponementypus), während bei den Leptospiren anscheinend eine völlig glatte, windungsfreie Form vorliegt. Dabei ist zu unterscheiden zwischen primären Windungen, dies sind die feinen, in Windungstal und Windungsbreite einander durchaus gleichenden, sich unmittelbar aneinander reihenden Windungen, während als sekundäre Windungen die über einen großen Teil des Exemplars hinweggehenden, flach geschwungenen groben Windungen bezeichnet werden. Die Peitschenschnurform der Leptospiren kommt durch eine oder zwei solcher sekundärer Windungen zustande und es ist die Frage, ob die Leptospirenform gar keine primären Windungen besitzt. Dies ist nicht der Fall, denn bei genauer Durchsicht von Leptospirenpräparaten stoßen wir, wenn auch viel seltener, auf Exemplare

mit deutlichen, sehr feinen, gleichmäßigen primären Windungen. Das Windungstal schließt bei ihnen häufig nicht mit einer Rundung, sondern in eckiger Form ab. Warum aber die Individuen mit ausgeprägten primären Windungen bei den Treponemen weitaus in der Überzahl, bei den Leptospiren in der Minderzahl sichtbar sind, ist bis jetzt nicht aufgeklärt. Ich gehe hier auf die schwierigen Fragen der morphologischen Struktur der Spirochäten überhaupt (Achsenfaden, echte plasmatische Spiralwindungen, echte Geißeln oder vom Plasma nicht mehr umgebene äußerste Enden des Achsenfadens? usw.) nicht ein.

Wir dürfen ja wohl annehmen, daß die Spirochäten während ihres Lebens eine gewaltige Mannigfaltigkeit der Formgestaltung besitzen. So kann die Pallida sich einrollen und verkürzen, diese Bewegungen aber auch wieder rückgängig machen, wie dies vor kurzem erst F. NEUMANN an Spirochätenkinematogrammen lebender Spirochäten im Dunkelfeld gezeigt hat. Es gelang ihm, den Übergang einer dicken Spirochäte mit drei Windungen in den gewöhnlichen Typus mit 6 Windungen im Film darstellen. Die biologische Bedeutung dieser Erscheinung ist uns völlig unklar; wir sind wohl kaum berechtigt, hierin eine Untergangserscheinung zu sehen. Andere atypische Formen der Pallida bestehen in einem Verlust der regelmäßigen primären Windungen, die Spirochäte erscheint gerade gestreckt. Auch rundliche Körperchen, Köpfchen, Knötchen sieht man recht häufig an den Enden oder auch in der Mitte eines Exemplars.

Dann gibt es Einrollungen der Spirochäten in Form von kleinen Ringen oder Ösen an den Enden eines typisch gewundenen Exemplars, ferner Ringbildungen in der Mitte eines solchen oder völlig geschlossene Ringe, wo das ganze Exemplar sich in Ring- oder Reifenform gestaltet hat, endlich Verknäuelungen, wie wenn man einen Bindfaden zusammenknäuelte. Was die von mir in den Hodensyphilomen bei experimenteller Kaninchensyphilis gesehenen und später von HAUPTMANN bei progressiver Paralyse im Innern mancher massiver Spirochätenherde beschriebenen nur hellbraunen Anfärbungen der Spirochäten (im Gegensatz zu der tief schwarzen Tönung der die Peripherie solcher Herde bildenden Spirochäten) bedeutet, wissen wir nicht. Ich habe dasselbe Phänomen auch bei der kongenitalen Syphilis des Menschen, etwa in der Leber gesehen. JAHNEL weist mit vollem Recht darauf hin, daß man die braune Färbung mittelst schwacher Silberbehandlung einzelner Schnitte überhaupt an den Spirochäten willkürlich hervorrufen kann. Ich halte deshalb auch den Schluß nicht für berechtigt, daß die braungefärbten Spirochäten eine andere biologische Phase der Erreger, etwa im Absterben begriffene oder Jugendformen derselben, darstellen. Solche von HAUPTMANN auch als Spirochätenschatten bezeichneten braunen Formen weisen ja den typischen Spiraltypus auf und sie lassen sich *nur* im Innern massiver Spirochätenherde auffinden, einerlei in welchem Gewebe sie vorkommen, im menschlichen Primäraffekt, bei der experimentellen Kaninchensyphilis, in der menschlichen Leber bei kongenitaler Syphilis und im Paralysehirn. Es scheint danach so zu sein, daß die *massive Verfilzung* der Spirochäten schon im Außenrand eines solchen Herdes zu einer Änderung der Dispersitätsphase zwischen außen und innen Anlaß gibt und daß damit in den Randpartien die schwarzdisperse Phase des Silbers an den Spirochäten entsteht, während es in den inneren Partien nur mehr zur braunen oder gelben Dispersion des Silbers kommt.

Die Atypien der Spirochätenform sind aber mit den Angaben über Körnchenbildung, Geradestreckung, Verkürzung und Einrollung nicht erschöpft. Es gibt nämlich auch noch eigentümliche grobschollige Strukturen und eckige Gestaltungen, die von HAUPTMANN als „Verklumpungsformen“, von JAHNEL als „Abbauschollen“ im Paralysehirn gesehen worden sind und auch sonst in anderen Organen und bei anderen Spirochätenarten nachgewiesen werden konnten.

Was wir von sehr atypischen Formen in Gestalt der schon erwähnten schwarzen Ringe oder der obengenannten scholligen Gebilde *in paralytischen Gehirnen* sehen, sind wohl *Untergangerscheinungen* der Spirochäten. Daß diese Ringe und „Abbauschollen“ JAHNELS mit Spirochäten überhaupt in Zusammenhang stehen, dafür spricht, abgesehen von der Parallelität ihres Vorkommens mit Spirochäten in paralytischen Rinden, das Vorhandensein in der Nachbarschaft von Stellen, an denen häufig noch in ihrer Spiralforn mehr oder weniger deutlich erhaltene Pallidae oder als Spirochätenformen wenigstens noch sicher identifizierbare Erreger anzutreffen sind. Deutlicher wird die Zusammengehörigkeit noch dadurch gemacht, daß ein Ende des Ringes oder des scholligen Gebildes häufig noch einen kurzen Spirochätenfaden trägt und bei genauerer Durchsicht der Präparate eine lückenlose Reihe von Übergangsformen zwischen gut erhaltenen Spirochäten und den Abbaufornen aufzustellen ist.

Ich habe schon im Jahre 1914 gelegentlich meiner Untersuchungen über das Gehirn bei Hühnerspirochätose eigentümliche Abbaustoffe der Hühnerspirochäten gesehen und dann 1915 darüber berichtet. Auch bei späteren Untersuchungen an anderen Spirochätenarten ist von mir immer auf den Degenerationstypus derselben geachtet worden; ich war bei diesem Studium der *vergleichenden Morphologie der Spirochätendegeneration* davon überrascht, wie gleichartig diese selbst bei miteinander nicht verwandten Spirochätenarten und in den verschiedensten Geweben von Mensch und Tier verläuft. Von meinem Mitarbeiter HENNING habe ich den Degenerationsvorgang der Recurrens-spirochäten systematisch studieren und beschreiben lassen. Man vergleiche diese Bilder mit den Degenerationsformen der Pallidae, wie sie JAHNEL 1919 gab und wie sie sich in meiner Arbeit „NISSLs Paralysestudien und der heutige Stand der Metasyphilislehre“¹ abgebildet finden.

Wenn auch die Verkürzung des Einzelexemplars der Pallida kein Zeichen einer beginnenden Degeneration ist, so sind doch wohl die Einrollung und Verklumpung, die Ring-, Stern-, Schleifen-, Hantel-, Knäuel-, Kugelbildung des Parasiten ein solches Zeichen oder sagen wir vorsichtiger: Zeichen ungünstigerer Lebensbedingungen und damit Vorstufen des Untergangs. Damit ist auch die Möglichkeit zugegeben, daß bei Eintritt günstigerer Lebensverhältnisse wieder eine Rückbildung zur typischen Form erfolgen kann.

Bevor wir allerdings etwas sicheres über die biologische Auffassung dieser Formen sagen können, ist es notwendig, auf einen *Lebensvorgang* einzugehen, den wir nicht nur im fertigen Gewebsschnitt fixiert vor uns sehen, sondern auch bei der Dunkelfeldbeobachtung der lebenden Spirochäten beobachten können.

In gewissen Lebensphasen der Spirochäten kommt es nämlich nach starker Vermehrung derselben zu einem Aneinanderkleben großer Haufen einzelner

¹ STEINER: NISSLs Paralysestudien und der heutige Stand der Metasyphilislehre. Arch. f. Psychiatr. 87, 146.

Individuen. Es ist dies ein Vorgang, den wir als Agglomeration bezeichnen und der bei den Recurrensspirochätosen, bei der Hühnerspirochätose, bei der Syphilis, bei Leptospirochätosen und anderen Spirochätenkrankheiten immer wieder beobachtet werden kann.

Die Bedenken JAHNELS gegen die Übertragung des Vorkommens der für die Blutbahn ja allgemein anerkannten Agglomerationserscheinung der Spirochäten auf das Hirngewebe scheinen mir nicht gerechtfertigt. Er meint, im flüssigen Medium des strömenden Blutes könnten die einzelnen Parasiten sich viel öfter und leichter treffen als „im festen Substrat des Hirngewebes“. Zu Lebzeiten ist aber gewiß das Hirngewebe keineswegs so fest, wie es im fixierten Gewebsschnitt aussieht, und dann haben wir im Gehirn auch (wenigstens adventitielle) Lymphbahnen und parenchymatöse Lücken mit einer Saftströmung, die dem Wandern der Erreger wohl kaum größere Hindernisse entgegensetzt als die Blutbahn. Zudem ist ja die Syphilisspirochäte befähigt, die intakte Haut zu durchdringen, und nach eigenen Hautbeutelversuchen an Ratten kann die Recurrensspirochäte auch die tote Haut in verhältnismäßig kurzer Zeit durchwandern. Bei einem Parasiten mit einer so glatten Oberfläche, wie wir sie bei den Spirochäten voraussetzen müssen, und mit einer solchen Penetrationskraft durch tierische Gewebe spielen für das häufigere und leichtere Zusammenreffen von Einzelexemplaren die entgegenstehenden mechanischen Gewebshindernisse wenn überhaupt, so jedenfalls eine äußerst geringe Rolle. Die Agglomerationsphase stellt sich häufig bei vielen Spirochätosen als Krisenerscheinung ein, als Zeichen des herannahenden Unterganges einer großen Zahl von einzelnen Keimen. Sie findet sich auch in künstlichen Kulturen der Erreger, nicht nur im Blut, wo sie etwa auf die immer stärker werdende Immunstoffwirkung bezogen werden könnte. Aus der Tatsache des Vorkommens der Agglomeration in Kulturen dürfen wir also doch wohl auf eine gewisse den Spirochäten an und für sich innewohnende Agglomerationsbereitschaft schließen. Ist dies richtig, so müssen wir weiter fragen, ob nicht auch am isolierten Einzelexemplar sich etwas zeigt, was in Parallele mit der Agglomeration zu stellen ist. Mir scheint, daß die eigenartigen Verdickungen ganzer Einzelexemplare oder von Teilen derselben im Sinne von Verklebungsvorgängen einzelner primärer Windungen zu deuten sind. Aber selbst wenn man dies ablehnt, kann man für die Verklumpung, Einrollung und Verknäuelung der Einzelindividuen die Entstehung aus einer Verklebungsneigung kaum leugnen. Ich nenne diesen Vorgang Eigenverklebung (Autoagglomeration) und setze ihn in Analogie zur Heteroagglomeration (oder kurz Agglomeration = Verklebung mehrerer bis sehr vieler Einzelexemplare). Besonders hübsch ist zu sehen, wie die *immer einzeln stehenden* Recurrensspirochäten im Gehirn des geimpften Paralytikers, offenbar vor ihrem Untergang, der Autoagglomeration unterworfen sind. Allerdings könnte es sich hierbei um einen reversiblen Vorgang handeln, die Verklebung könnte sich wieder lösen, um nach einiger Zeit wieder aufzutreten. Auffällig ist aber jedenfalls, daß überall da, wo Spirochäten im Untergang sind, die typischen gleichmäßig gewundenen Spiralformen gegenüber den im obigen Sinne verklebten Exemplaren stark zurücktreten. Man wird einwenden können, woraus wir denn auf einen Spirochätenuntergang an irgend einer Stelle des Gewebes schließen wollen, denn nur dann, wenn wir sonstige Anzeichen für einen Spirochätenuntergang innerhalb eines Gewebsbezirkes

haben, dürfen wir die ebenda sich findende Verklebungs- oder Autoagglomerationsneigung als Vorstadium dieses Spirochätenunterganges ansehen. Hiervon später!

Die biologische Deutung aller geschilderten Formen ist gewiß außerordentlich schwierig. Ob z. B. die Verkürzungsformen unter dem Einfluß von Antikörpern (Lysinen) zustandekommen und als Rückbildung von Spirochäten aufzufassen sind, wie es JAHNEL vermutet, scheint mir noch sehr fraglich, gerade weil eine Umkehrung dieses Verkürzungsvorgangs, d. h. ein Übergang von einer Verkürzung zu einer Verlängerung intravital sicher beobachtet ist.

Was die zum Spiralfaden end- oder seitenständigen Körnchen bedeuten, die wir gelegentlich auch im versilberten Präparat an den Spirochäten sehen, möchte ich ebenfalls als noch nicht entschieden betrachten, wobei ich aber betone, daß mir nichts dafür zu sprechen scheint, in solchen körnerartigen Gebilden Wachstums-, Knospungs- oder Sprossungsvorgänge zu sehen; vielleicht gehören sie auch schon zu den Degenerationsformen. Auch die von LEVADITI und seinen Mitarbeitern aufgestellte Annahme, daß der Syphiliserreger einen Entwicklungskreis durchmache, in dem das *Treponema pallidum* nur *eine* der bekannten Phasen darstelle, daß es außerdem in dem Formenkreis der Entwicklung eine gröbere Körnerform und feinere, an der Grenze der mikroskopischen Erkennbarkeit stehende, also fast schon ins submikronische Gebiet reichende Granula gebe, scheint mir nicht berechtigt.

Was wir bisher als Zeichen des Spirochätenunterganges vermutet haben, ist gewiß noch nicht unbedingt für einen solchen beweiskräftig. Es könnte sich ja um irgendwelche biologischen Zwischenstadien handeln, von denen aus wieder eine Rückbildung zur typischen Schraubenform möglich wäre. Wir haben vorhin schon betont, daß wir einen Spirochätenuntergang nur dann annehmen dürfen, wenn auch sonstige Anzeichen für einen solchen vorhanden sind.

Man wird ferner überlegen müssen, ob der Untergang der Spirochäten im menschlichen oder tierischen Gewebe jedesmal in derselben Art und Weise sich vollzieht, mit anderen Worten, ob es nicht verschiedene Formen des Erregerunterganges gibt. Allerdings spricht dagegen, daß in allen Geweben und bei vielen verschiedenen Spirochätenarten die vielleicht als Degenerationserscheinungen anzusehenden, eben geschilderten Verklumpungs-, Einrollungs- und Verknäuelungsformen außerordentlich gleichförmig aussehen.

Wenn es sich wirklich um einen Spirochätenuntergang dabei handelt, so werden wir auch nach dem weiteren Verbleib der Abbaustoffe fahnden müssen und dies führt uns auf die prinzipiell bedeutsame Frage, wie sich denn der Abwehrapparat des Gewebes zu den Spirochäten überhaupt und zu den untergehenden Spirochäten im besonderen verhält. Wir wissen ja, daß die Beteiligung cellulärer Systeme (des leukocytären, lymphocytären und sogenannten reticuloendothelialen Systems) bei der Bewältigung von Infektionen eine große Rolle spielt und wir können beobachten, daß die genannten Systeme bei der Vernichtung parasitärer Kleinlebewesen von größter Bedeutung sind. Bei allen Infektionsprozessen haben phagocytierende Zellen mit der Beseitigung der Krankheitserreger zu tun. Wenn es sich also tatsächlich bei den vorhin geschilderten Gebilden um Abbaustoffe der Spirochäten handelt, so könnten die Erreger schließlich durch irgendeinen cellulären Apparat weiter verarbeitet werden

und unser Bestreben müßte nun sein, derartige mit Spirochätenabbaustoffen beladene Zellen aufzufinden, ihren Zusammenhang mit diesen Degenerationsprodukten zu studieren und den histologischen Charakter solcher Zellen kennenzulernen.

2. Über die celluläre Verarbeitung von Spirochäten und ihren Zerfallstoffen im allgemeinen und bei progressiver Paralyse. Die Silberzellen (argyrocytärer Abbau der Spirochäten) bei progressiver Paralyse.

Daß schon in der Frühperiode der Syphilis Spirochäten in Zellen des Wirtsgewebes eindringen, ist bekannt (EHRMANN u. a.).

Ich darf auch auf Untersuchungen von STREMPER und ARMUZZI verweisen, die gerade in der ersten Inkubationsperiode der Kaninchensyphilis die Entwicklung des histologischen Prozesses gleichzeitig mit der Wanderung und Erscheinungsweise der Spirochäten nach intrascrotaler Implantation von spirochätenhaltigem Gewebe studierten. Die beiden Forscher sprechen von einem aktiven Eindringen der Spirochäten in Endothel-, Bindegewebs- und Epithelzellen, von einem Auftreten von Spirochätenagglomerationen („Büschel“ und „Sterne“) in Fibroblasten, ja sogar von einer Vermehrung der Parasiten innerhalb von Zellen (Endothelzellen) im Sinne eines aktiven Zellparasitismus, während sie die Aufnahme von Spirochäten in Lymphocyten oder Leukocyten niemals nachweisen konnten. Von einer Auflösung der Pallidae innerhalb solcher Zellen sei in diesen Frühstadien nichts zu sehen, der Spirochätenphagocytose im Sinne einer Vernichtung der Erreger durch bestimmte Zellelemente könne wenigstens in dieser allerfrühesten Zeit des syphilitischen Krankheitsprozesses beim Kaninchen keine besondere Bedeutung beigemessen werden.

Selbstverständlich dürfen wir diese Beobachtungen nicht verallgemeinern. Insbesondere gelten für untergehende oder überhaupt in ihrer biologischen Aktivität geschädigte Spirochäten wohl ganz andere Gesetze, als für die in ihrer kräftigsten Wucherungs- und Fortpflanzungszeit befindlichen Spirochäten der von STREMPER und ARMUZZI untersuchten Frühperiode.

Schon vor STREMPER und ARMUZZI hat S. BERGEL in ausgedehnten Beobachtungen die Untergangsercheinungen der Spirochäten nicht nur im Kaninchenhoden und seinen Hüllen, sondern in besonderen, eigens hierfür angestellten Versuchen erforscht. Lassen wir die äußerst hypothetischen Ausführungen BERGELS über ein lipolytisches Ferment der Lymphocyten und seine Wirksamkeit gegenüber den Spirochäten beiseite, so scheint mir bewiesen, daß die Lymphocyten bei der Vernichtung der Spirochäten oder wenigstens ihrer Zerfallstoffe eine wesentliche Rolle spielen. Die Versuche BERGELS, der bei mehr oder weniger syphilisempfindlichen Tieren spirochätenhaltigen Stoff in die Bauchhöhle dieser Tiere brachte und dann systematisch den Untergang der Spirochäten verfolgte, ergaben, daß ein *extra-* und ein *intracellulärer* Abbauvorgang der Spirochäten vorkommt. Bei dem extracellulären Vorgang treten Degenerationserscheinungen auf in Form von Einknickung, schlangenartigem Zusammenrollen, Bildung von Hufeisen-, Schleifen- und Knotenformen, schließlich Zerfall in Körnchen, die noch durch ganz dünne Verbindungsfäden zusammenhängen können. Da diese Beobachtungen nicht nur an nach GIEMSA gefärbten Präparaten, sondern auch im Dunkelfeld gemacht worden sind, wobei sich ein durchgehender Parallelismus ergab, können wir ihnen wohl eine sichere Beweiskraft zusprechen. BERGEL weist auch auf häufig zu beobachtende Agglomerationserscheinungen der Spirochäten — er nennt sie Agglutinationsbildungen — mit anschließenden morphologischen Veränderungen der Erreger hin. Neben der extracellulären Degeneration der Spirochäten kommt es aber nach BERGELS Beobachtungen auch zu einer sicher nachzuweisenden intracellulären Verarbeitung von Spirochätenbestandteilen und hier sind es fast ausschließlich die Lymphocyten, die den Abbau vollziehen. BERGEL hat wiederholt beobachtet, „daß eben noch stark bewegliche Spirochäten mit einem Ende ihres Körpers von einem mehr oder weniger breiten Fortsatze einer lymphocytären Zelle erfaßt und wenige Sekunden gehalten wurden, dann flitzte förmlich die ganze Spirochäte in den Zelleib hinein, die Bewegung hörte fast sofort auf und man sah dann unmittelbar darauf das Aufquellen der Spirochäte, das Auftreten von Körnchen in ihr“.

Ebenso wie in den geschilderten Versuchen hat BERGEL auch im Primäraffekt bei Kaninchensyphilis extracelluläre Spirochätenrümpfer und intracelluläre Phagocytose der Spirochäten durch Lymphocyten im nach LEVADIDI versilberten Präparat beobachten können. Wie STREMPER und ARMUZZI findet er Spirochäten zwar auch innerhalb von Fibroblasten und fixen Bindegewebszellen und wie die genannten Autoren hält auch er diesen Vorgang für keine Phagocytose im eigentlichen Sinn, sondern eher für einen Zellparasitismus, insofern die Spirochäten aktiv in die Bindegewebszellen eindringen, in denen sie erfahrungsgemäß sehr gut gedeihen sollen. Daher rühre die geradezu bevorzugte Ansiedlung der Spirochäten innerhalb dieser Zellgattung.

BERGEL spricht ferner von einem Mißverhältnis zwischen Spirochätenmenge und Lymphocytenzahl, die Spirochäten seien dort verschwunden, wo Lymphocyten eingewirkt haben. Wo dichte Infiltrationsherde von Lymphocyten vorkämen, seien keine „vollentwickelten“ Spirochäten mehr vorhanden, dagegen intra- und oft auch extracellulär neben und zwischen den Lymphocyten Gebilde, die als abgebaute, zerfallene Spirochäten gedeutet werden könnten, kleine schwarze Körnchen, die zuweilen reihenförmig angeordnet seien. Aus meinen eigenen Untersuchungen bei experimenteller Kaninchenhodensyphilis kann ich bestätigen, daß die Spirochätenzahl an Stellen mit Lymphocyten- oder Plasmazellen-Infiltrationen des syphilitischen Gewebes der Hodenhüllen oder anderer Primäraffekte auffallend gering ist. Wo Plasmazellen und Lymphocyten in starken Ansiedlungen — gewöhnlich liegen sie ja perivasculär oder adventitiell — vorkommen, sind kaum mehr oder nur selten Spirochäten zu sehen, in der nächsten Umgebung solcher Infiltrate dagegen sehr zahlreich. STREMPER und ARMUZZI konnten im Gegensatz hierzu trotz stärkster Infiltratbildung im Spirochätengehalt keinerlei Abnahme konstatieren. „Keineswegs steht die Anzahl der Pallidae im umgekehrten Verhältnis zur Stärke und Einwirkungsdauer der lymphocytären Reaktion. Hier sind sie ebenso massenhaft vertreten, wie an anderen zellärmeren Orten“.

STREMPER und ARMUZZI schreiben zwar den Spirochäten besondere Beziehungen zu den Gefäßendothelien und den Perithelien zu, sie sahen auch die Spirochäten in gequollenen Endothelien und Endothelsprossen „sich mit Vorliebe weiter entwickeln“. Dagegen lehnen sie, wie schon hervorgehoben, „eine regelmäßige Abnahme des Spirochätengehaltes mit zunehmender lymphocytärer und plasmacellulärer Infiltration“ ab. Ich kann mir diese den Ergebnissen BERGELS und meinen eigenen Befunden widersprechenden Angaben nur so erklären, daß von STREMPER und ARMUZZI allerfrüheste Stadien des Auftretens der Spirochäten untersucht worden sind, wo die Gegenaktion des cellulären Apparates noch kaum oder gar nicht eingesetzt hat, wobei ich auf den Einwand ungenügender Darstellung extra- und intracellulärer Abbaustoffe der Spirochäten durch die angewandte modifizierte JAHNELSche Schnellversilberungsmethode im Gefrierschnitt mangels eigener Erfahrung mit diesem Verfahren nicht weiter eingehen möchte. Auffällig ist ja auch, daß STREMPER und ARMUZZI kaum etwas über extracelluläre Degenerationserscheinungen an den massenhaft vorhandenen Spirochäten berichten.

Ziehen wir die *vergleichende Morphologie* des Spirochätenuntergangs heran, so werden wir als unbedingt sicher ansehen dürfen, daß bei allen durch Spirochäten hervorgerufenen Infektionskrankheiten eine Aufnahme von Abbaustoffen, von untergehenden oder untergegangenen Exemplaren der Erreger in *Zellen* erfolgt. Ich möchte hier nochmals an die von HENNING dargestellten Untergangserscheinungen der Spirochäten bei experimenteller Recurrens¹ erinnern, der diese Vorgänge in den nichtnervösen Organen beschrieben hat.

Daß auch bei der progressiven Paralyse Spirochätenteile in Zellen erscheinen, ist sicher. PULIDO VALENTE, F. SIOLI und HAUPTMANN haben auf das Vorkommen von Spirochäten im Innern von Gliazellen aufmerksam gemacht. Die Kritik JAHNELS an der Sicherheit der *intracellulären* Lagerung halte ich nicht für berechtigt. SCHOB hat Spirochätenherde mit in ihnen auftretenden Makrophagen und Leukocyten, die Spirochäten in ihren Zelleib aufgenommen hatten, beschrieben und abgebildet. Mit meinem Verfahren lassen sich nun alle Übergänge von gut erhaltenen extracellulären Spirochäten, degenerierenden extracellulären Erregern, *teilweise* schon intracellulär aufgenommenen Keimen, intracellulär im Abbau befindlichen Mikroben bis zu schließlich nur mehr in Form argyrophiler intracellulärer Körnchen nachweisbarer Spirochätenteilchen nachweisen. Da es sich bei dem

¹ HENNING: Arch. f. Psychiatr. 65, 225 (1922).

Verfahren um eine praktisch elektive Darstellung der gewebefremden Spirochäten und ihrer Teile handelt und eine mikroskopische Beobachtung in großen Übersichtsschnitten möglich ist, bekommen wir einen vorzüglichen Überblick über die jeweils vorliegenden biologischen Phasen der Keime bis zu ihrer Degeneration und ihrem völligen Abbau in den Zellen.

Ein wichtiges Problem scheint mir, inwiefern die Aufnahme von Spirochätenbestandteilen in Zellen als phagocytärer Vorgang aufzufassen ist oder nicht. Bei der Phagocytose wäre ja zu unterscheiden zwischen dem aktiven Angriff phagocytierender Wirtszellen gegen die lebenskräftigen Spirochäten oder einem Kampf der Zellen gegen zwar noch lebende, aber vital schon geschädigte, absterbende Spirochäten. Schließlich könnte es sich nur darum handeln, daß die Aufnahme in Zellen erst nach Absterben der Spirochäten stattfindet (Nekrophagie). Dies wäre also eine besondere Form der Phagocytose im Sinne einer Reinigung des Gewebes von abgestorbenen Erregern oder von Leichenteilen der Spirochäten.

Über die Gestalt der phagocytierenden Zellen und der in ihnen enthaltenen Spirochätenbruchstücke, sowie darüber, zu welcher Zellart nach unserer Auffassung die phagocytierenden Zellen gehören und wie häufig sie bei Paralyse vorkommen, sind eigene Untersuchungen an einer großen Zahl von Paralysefällen angestellt worden. Hierbei unterstützte mich mein früherer Mitarbeiter Dr. KIEWE. Wir finden da Übergänge von typischen, extracellulär gelegenen Schraubenformen zu der beginnenden Aufnahme von Spirochäten in einer Zelle. Ein Teil der Spirochäte liegt dann außerhalb der Zelle, der andere Teil schon innerhalb derselben. Am außerhalb gelegenen Stück sind noch typische Windungen erkennbar, während der innerhalb der Zelle liegende Teil Verdickungen und Verklumpungen aufweist. Was sich hierbei als Zelle darstellt, ist allerdings nur ein Zellkern. Ein abgrenzbarer Zelleib kommt bei dieser Darstellungsmethode nicht zum Vorschein. Wir dürfen aber auf Grund von Vergleichen mit Zellfärbungsmethoden annehmen, daß der plasmatische Teil der Zelle keinen großen Umfang hat und daß er nur wenig über den Rand des Kernes hinausgreift. Es ist ja doch wohl überhaupt so, daß die durch Kerne markierten cellulären Formationen im eigentlichen parenchymatösen Gewebe des Gehirns häufig, besonders wenn es sich um keine plasmatischen Wucherungen, sondern um in Ruhe befindliche Glia handelt, kein abgrenzbares Gliaplasma zeigen, sondern mit ihrem Kern in das gliaplasmatische Syncytium eingebettet liegen. Manchmal sieht es so aus, wie wenn das intracelluläre Teilstück der Spirochäte dem Kern eingelagert wäre. Dies ist aber nur scheinbar, insofern in Wirklichkeit lediglich eine Überlagerung vorhanden ist, was durch das Spiel der Mikrometerschraube deutlich wird.

Sehen wir viele Präparate von paralytischen Hirnrinden durch, so stoßen wir auf die verschiedensten Stadien des intracellulären Abbaues der Spirochäten. Wir sehen innerhalb der Zellen Verdickungen und Verklumpungen von Spirochätenanteilen, Kugel-, Körnchen- und Ösenbildungen, manchmal auch Formen, die aus einem oder mehreren, gleich- oder ungleichlangen Spirochätenfäden bestehen. Gewöhnlich sind diese Fäden gerade gestreckt, manchmal zeigen sie aber noch in einem kleinen Abschnitt ihrer ganzen Länge spiralförmige Windungen. So erinnern diese Formen an die eines lateinischen V, eines gespreizten Zirkels oder eines an einem Punkte zusammengeknöteten Büschels ungleichlanger Fäden (s. Abb. 52, 53 b, e, g, i, S. 401, 402). Gelegentlich finden wir dem Zellkern anliegende, halbkreisförmig gekrümmte, noch deutlichen Spirochätentypus zeigende, etwas verdickte fädige Formen, manchmal mit einer Septierung, so daß der Halbkreis Unterbrechungen der Silberschwärzung aufweist. Wir dürfen wohl annehmen, daß der Parasit sich zunächst extracellulär verdickt und bogen- und halbkreisförmige Krümmung annimmt. In das Zentrum solcher extracellulärer Bogen- und

Kreisformen von Spirochäten scheint dann der Kern einzurücken und damit die intracelluläre Aufnahme und Verarbeitung des degenerierenden oder degenerierten Exemplares zu vollziehen. Schließlich finden sich auch noch solche Zellen, in denen nur mehr gröbere und feinere argyrophile Körnelungen den Zusammenhang mit den frischeren intracellulären Abbautypen der Spirochäten vermitteln. Alle diese beschriebenen Bilder kommen nebeneinander in demselben Fall vor; sie entsprechen dem Stand des intracellulären Spirochätenabbaus, der sich bemerkenswerterweise nicht nur an räumlich weit von einander abliegenden, sondern auch an unmittelbar benachbarten Stellen des Gehirngewebes ungleichmäßig vollzieht. Es ist ja klar, daß dieser Abbau dann identische Gestalt vermissen läßt, wenn das biologische Geschehen nicht synchron erfolgt. So kommt es, daß die morphologischen Strukturen alle Stadien des biologischen Geschehens anschaulich machen. Der endgültige Abschluß des intracellulären Erregerabbaus wird allerdings schließlich immer durch ein gleichartiges Bild der Abbauzellen dargestellt: Die mittelfein und ganz fein argyrophil gekörnten Zellen, die zahlenmäßig oft im Übergewicht sind, stellen dieses späteste Stadium des Erregerabbaus dar.

Mit Ausnahme von ganz wenigen Fällen konnten die Spirochätenabbauzellen bei der überwiegenden Mehrzahl aller Paralysen gefunden werden. Von 55 bis jetzt untersuchten Fällen fehlten sie bisher nur in 3, sie waren also in über 97% der Fälle vorhanden. Die Ausnahmen stellten weit vorgeschrittene völlig verblödete Endstadien von jahrelanger Dauer dar. Nach ihrer Heilung gestorbene Paralysefälle konnten bisher noch nicht untersucht werden, da uns entsprechendes Material nicht zur Verfügung stand. Die Abbauzellen der Spirochäten sind wesentlich häufiger als die extracellulären Erreger, wir finden sie etwa 5mal so häufig.

Viele Abbauzellen liegen hauptsächlich adventitiell (s. die Abbildungen der KIEWESCHEN Arbeit), oft findet sich auch eine Ausstreuung ins Parenchym hinein, wobei das Gefäß den Brennpunkt der Zellanhäufung darstellt. Entsprechend der Verteilung der Spirochäten sind aber die Abbauzellen recht oft ganz regellos im Parenchym der Hirnrinde und im sonstigen Grau verstreut, ohne daß topische Beziehungen zu ebenfalls vorhandenen adventitiellen Abbauzellansammlungen nachweisbar würden.

Besonders interessiert uns natürlich die Zellart dieser Abbauzellen. Die Ansammlungen von eigentümlich argyrophil gekörnten Zellen mit rundem Kern, etwa von der Größe eines Lymphocyten- bzw. kleinen Gliazellkernes finden sich im parenchymatösen Gewebe des Gehirns, vor allem in der Hirnrinde, aber auch in den adventitiellen Lymphräumen (s. auch Abb. 8, S. 321). Ich nenne diese Zellen von nun an „Silberzellen“ („Argyrocysten“) wegen ihres Inhaltes. Sie sind in den Gefäßwänden wohl identisch mit Lymphocyten, außerhalb derselben im Parenchym mit den kleinen, rundkernigen Gliazellen. Daß es sich bei dem Inhalt dieser Silberzellen um Reste des Spirochätenabbaus handelt, darauf weist die Eigenart ihres Vorkommens an Orten stärksten Spirochätenunterganges und *nur* an diesen hin. Wir werden ferner einen schlüssigen Beweis für die Spirochätennatur des Inhaltes der Silberzellen darin sehen dürfen, daß manche Silberzellen noch die Spirochätengestalt deutlich aufweisende Degenerationsformen der Erreger in ihrem Innern tragen. Nebeneinander finden sich wenige oder ganz seltene wohl erhaltene Spirochäten, extracelluläre Degenerationsformen und endlich alle möglichen Übergangsformen solcher Silberzellen, die noch deutliche Bruchstücke von Spirochätencharakter enthalten, bis zu den nurmehr fein

argyrophil im Zelleib gekörnten Silberzellen. Als weitere Beweise einer morphogenetischen Zusammengehörigkeit von Silberzellen und Spirochäten können wir noch anführen, daß vollkommen identisch mit der regionalen Verteilung der Spirochäten auch die Silberzellen vorwiegend im Grau anzutreffen sind und daß eine *umgekehrte Proportionalität* zwischen der Anzahl der Silberzellen und der der erhaltenen Spirochäten durchgängig wiederkehrt. Wo viel typische Spirochätenexemplare sind, stoßen wir auf wenig Silberzellen, wo wir viel Silberzellen antreffen, sind sehr wenig Spirochäten nachweisbar. So dienen uns auch die Silberzellen als Merkmal früherer Spirochätenanwesenheit an solchen Stellen. Es ist nicht selten sogar so, daß in den großen Übersichtsschnitten die Ansammlung der Silberzellen als Indicator für das Auffinden von noch völlig typisch erhaltenen Spirochätenexemplaren an diesen Stellen gebraucht werden kann. Wenn das Gewebe spirochätenfrei ist, und wir finden irgendwo einen Silberzellenherd, so können wir mit Sicherheit annehmen, daß hier Spirochäten untergegangen sind, und wenn wir die Mühe des Suchens nicht scheuen — allerdings bedarf es manchmal recht langer Zeit des Suchens, nicht nur in einem Schnitt, sondern in allen Schnitten einer Serie — so gelingt es uns, an dieser Stelle auch noch vereinzelt wohlerhaltene extracelluläre Spirochätenexemplare zu finden.

Bemerkenswert ist, daß manchmal auch die Pia und der ihr benachbarte superfizielle Gliaaum Silberzellen enthält, daß ferner die Molekularschicht Ansammlungen von Silberzellen aufweist. Häufig stoßen wir dann auch an solchen Stellen, oft freilich nur bei intensivstem Nachsuchen, auf vereinzelt typische Spirochäten. Gewöhnlich sehen wir an solchen Orten, wie die Silberzellenanwesenheit im Gewebe in irgendeiner Beziehung zum adventitiellen Gefäßraum steht, nicht nur, daß im adventitiellen Lymphraum Silberzellen nachweisbar sind, sondern rings um den adventitiellen Lymphraum als Brennpunkt sind Silberzellen im Parenchym verstreut. Dabei muß das Gefäß nicht im genauen Mittelpunkt des Silberzellenherdchens liegen, meistens aber wird man eine deutliche Beziehung zum Gefäß insofern erkennen, als im adventitiellen Lymphraum und in seiner nächsten Umgebung eine stärkere Anhäufung von Silberzellen sich vorfindet; je weiter vom Gefäß entfernt, desto verstreuter und weniger zahlreich treffen wir die Silberzellen an. Wir können in manchen Fällen und an manchen Stellen ein deutliches *Silberzellenäquivalent* der periadventitiellen Wallbildung der Spirochätenansammlung nachweisen (s. später S. 320).

Die im parenchymatösen Hirngewebe selbst außerhalb des adventitiellen Lymphraumes auftretenden Silberzellen haben wir vorhin als kleinkernige Gliazellen bezeichnet. Gelegentliches Vorkommen einer Ausstreuung von Lymphocyten in das den infiltrierten Gefäßen benachbarte Parenchym der paralytischen Hirnrinde gestattet einen Zweifel an dieser Auffassung von der gliösen Natur. Jedoch stellt ein solcher Befund gegenüber der Beschränkung der lymphocytären Zellinfiltration auf den adventitiellen Lymphraum und der hieraus erschlossenen Respektierung der biologischen Grenzscheide zwischen adventitieller und gliöser Grenzmembran eine Ausnahme dar. Silberzellen im Parenchym sind demgegenüber viel häufiger. Vielleicht müssen wir aber doch unsere Anschauung revidieren, daß die adventitiell-gliöse Grenzscheide für die Infiltratzellen, besonders die Lymphocyten, das angenommene Hemmnis darstelle, wir müssen damit die Theorie der Beschränkung der Lymphocyten auf

den adventitiellen Lymphraum aufgeben und ihre Ansiedlung im Parenchym zugeben. Oder aber die Silberzellen des Parenchyms sind keine Lymphocyten und überhaupt keine Abkömmlinge vom Mesenchym, sondern kleine rundkernige Gliazellen. Dann stehen wir vor der Schwierigkeit, den Lymphocyten (im Adventitialraum bzw. in den Meningen) und den genannten Gliazellen dieselbe physiologische Leistung beim intracellulären Spirochätenabbau zuerkennen zu müssen. Wir könnten zwar hier auf die Analogie eines gleichzeitigen Vorkommens mesodermaler und gliogener Körnchenzellen verweisen, wobei die *Leistung* dieser Zellen im Sinne der Abräumung von Zerfallsprodukten lipoider und anderer Art zu einer gleichartigen Gestalt mesodermaler und ektodermaler Elemente führt. Mir scheint auf Grund unserer heutigen Kenntnisse eine Entscheidung darüber, ob die Silberzellen einheitlicher lymphocytärer Genese sind oder ob außer Lymphocyten auch Gliazellen Silberzellengestalt und Funktion annehmen können, nicht möglich zu sein. Dazu kommt, daß wir heute ja auch vor der allgemein-pathologischen Schwierigkeit einer ungenügenden ontogenetischen Abgrenzung mancher Zellen stehen, die wir bisher als ektodermal-gliöser Natur aufgefaßt haben, die aber mesodermaler Abstammung sein sollen (DEL RIO-HORTEGAS Mikrogliä).

Ein Einwand gegen die biologische Bedeutung der Silberzellen ist noch nicht entkräftet. Man könnte nämlich sagen, infolge des Überlebens der Spirochäten nach dem Tode des Wirts könnte es zu einem *postmortalen* Eindringen von Spirochäten in tote Zellen des Wirts kommen und damit ein noch zu Lebzeiten des Wirts sich abspielender Vorgang nur vorgetäuscht werden. Dieser Einwand kann sehr leicht dadurch widerlegt werden, daß infolge des Vorkommens aller möglichen Übergangsformen von deutlichen Spirochätenbruchstücken in den Zellen bis zu gleichmäßig gekörnten Trümmern zeitlich differente celluläre Verarbeitungsphasen der Spirochäten in einem und demselben Fall uns vor Augen geführt werden. Solche chemischen Prozesse innerhalb einer Zelle haben aber einen funktionstüchtigen, lebenden Zellapparat zur Voraussetzung. Wenn in eine abgestorbene Zelle eine Spirochäte eindringen würde, wäre eine Abtötung und Verdauung derselben in dieser toten Zelle wohl kaum mehr möglich. *Die Silberzellen stellen zweifellos ein biologisches Zeichen des intravitalen, intracellulären Spirochätenabbaus dar.* Darüber hinaus erweisen sie sich als Überbleibsel des Spirochätenuntergangs, sie geben uns also gewissermaßen als Leichensteine und Friedhöfe Anhaltspunkte für zeitliche und örtliche Lebensbedingungen der Erreger, sie dienen uns vermöge ihrer charakteristischen Gestalt schließlich auch als Signale für noch wohlerhaltene Erreger.

Schließlich ließen sich die Silberzellen auch noch anders deuten. Man könnte in ihrem Inhalt nicht Degenerationsstoffe der Spirochäten sehen, sondern *Entwicklungs-* oder *Ruhestadien der Erreger*. Gegen diese Annahme spricht aber einmal die wechselvolle Gestalt der Parasitenbruchstücke und -trümmer. Würde es sich um in die klassische Schraubenform rückbildungsfähige, biologisch inaktive oder sonst irgendwie mit biologischer Sonderstellung versehene Erreger handeln, so müßte doch eine gleichartigere Form der bisher als Trümmer aufgefaßten Gebilde kenntlich werden. Aber abgesehen hiervon können wir darauf hinweisen, daß die Silberzellen mit ihren argyrophilen Inhalten besonders zahlreich in den infektionsbehandelten Fällen von progressiver Paralyse hervortreten, wenn die typischen Erregerformen schon völlig verschwunden sind. Der durch

unsere Therapie eingeleitete Heilungsvorgang der progressiven Paralyse führt zu einer massenhaften Produktion von Silberzellen und zu einem Verschwinden der typischen Schraubenformen, was ohne Zwang eben nur durch einen Untergang der Erreger erklärt werden kann. Als vorübergehendes Zeichen dieses Untergangs und dieser intracellulären Verarbeitung von Leichteilen der Erreger treffen wir die mit meiner Gefrierschnittversilberungsmethode besonders deutlich und elektiv zur Darstellung gebrachten Silberzellen an.

Eines Wortes bedarf endlich noch die Frage, ob wir denn den Silberzellen Selbsthaftigkeit und Ortsständigkeit zuerkennen dürfen, ob es sich bei ihnen nicht vielmehr um wanderungsfähige Zellelemente handelt. Wenn den Silberzellen überhaupt die Fähigkeit zur Fortbewegung zukommt, so kann sie nicht von bedeutendem Ausmaß sein. Die argyrophilen Lymphocyten des Gefäßwandinfiltrates werden wohl kaum wesentliche Eigenbeweglichkeit haben und auch den Silberzellen im Parenchym dürfen wir nur eine geringe Fortbewegungsleistung zutrauen. Haben sie doch mit der Verdauung der Spirochätenbruchstücke eine gewaltige Arbeit zu leisten, so daß wir ihnen die Energieaufbringung für erheblichere lokomotorische Effekte wohl kaum zuschreiben dürfen. Außerdem aber finden wir so häufig extracelluläre Spirochätendegenerationsformen, daneben auch noch gut erhaltene Pallidae mit Silberzellen herdförmig vermischt vor, daß wir daraus eine Umwandlung selbsthafter Zellen in Silberzellen *an Ort und Stelle* oder wenigstens ganz nahe dabei annehmen müssen und den Silberzellen eine höchstens ganz geringfügige Wanderungsfähigkeit zuschreiben werden.

Ich habe später dem hier geschilderten Typus des Spirochätenabbaus durch die Silberzellen im paralytischen Zentralnervensystem einen anderen gegenüberzustellen, nämlich den der nadelförmigen (aichmomorphen) Spirochätendegeneration, die in engeren pathogenetischen Beziehungen zur herdförmigen Markscheiden-destruktion steht. Es gibt zum mindesten zwei Abbautypen der Pallidae, einen häufigeren mit Hilfe der Silberzellen und den selteneren, aichmomorphen. Der Typus der Degeneration in Form der Silberzellen ist nicht nur häufiger, er ist auch rein, während die nadelförmige Degeneration der Spirochäten, soviel ich bisher beobachten konnte, nie *isoliert* vorhanden ist. Wir treffen sie nämlich *in einem und demselben Gehirn* mit der Silberzellendegenerationsform untermischt an, wobei freilich *an einzelnen Stellen* wenigstens ein quantitativ erheblich überwiegender aichmomorpher Typ zu Tage tritt.

Die mit meiner neuen Methode darzustellenden Silberzellen sind für die Auffassung des pathologischen Geschehens bei progressiver Paralyse nicht ohne Bedeutung.

Die Silberzellen sind Merkmale des *Spirochätenvorkommens* und damit in das topographische Studium desselben mit einzuschließen. Müssen wir doch in den Silberzellen bildlich gesprochen Leichensteine früher an Ort und Stelle vorhandener Spirochäten erblicken, weil wir den Silberzellen keine irgendwie ins Gewicht fallende Eigenbewegung zusprechen dürfen. Wir sind dann überrascht, in welch großem Prozentsatz aller Paralysen die Meningen Silberzellen enthalten und damit als früher spirochätenhaltig anzusehen sind. Über das Vorkommen von Silberzellen im superfiziellen Gliaaum der Rinde habe ich oben schon gesprochen. Auch in den unmittelbar subependymal gelegenen Schichten (Unterhorn) stoßen wir häufig auf Silberzellen und wenn wir längere Zeit an solchen Stellen suchen, finden wir auch noch wohlerhaltene Exemplare

der *Spirochaete pallida*, wie ich es in einer früheren Arbeit bereits abgebildet habe. In den subcorticalen Ganglien, im Corpus striatum (Caudatus und Putamen) sind Silberzellen neben wohl erhaltenen Spirochäten in überhaupt spirochätenreichen Gehirnen nicht selten, ebenso in der Kleinhirnrinde, im Corpus geniculatum laterale, Corpus mamillare, in der Substantia nigra, in der Brücke und Oblongata usw. Auch im Pallidum, dies scheint mir besonders wichtig, habe ich einzelne Silberzellen, freilich nur wenige und selten gefunden, bis jetzt allerdings noch nie erhaltene Pallidae. Im Mark finden sich Silberzellen besonders gerne in den unmittelbar subcortical gelegenen Markteilen. Im Rückenmark habe ich bisher bei Paralyse keine Silberzellen gefunden, es war mir außerordentlich auffällig, wie gerade auch in spirochätenreichen Fällen mit der *Medulla oblongata* die Anwesenheit von Spirochäten und Silberzellen abschnitt. Material von *Tabes dorsalis* stand mir bisher nicht zur Verfügung. Ich betone dabei, daß wir bei Anwendung der Kombination des CHRISTELLER-Verfahrens mit unserer Gefrierschnittversilberung Rückenmarkslängsschnitte von großer Ausdehnung machen und damit sehr rasch einen Überblick über das gesamte Rückenmark gewinnen können.

Die Silberzellen sind das letzte morphologisch erkennbare Zeichen der Spirochätenanwesenheit. Diese Zellen verschaffen uns damit eine ausgedehnte Möglichkeit, zeitliche Differenzen der Lebensphasen der Erreger zu erkennen. Studieren wir die Hirnrinde in Paralysefällen von diesem Gesichtspunkt aus, so fällt uns einmal auf, daß an unmittelbar benachbarten Stellen ganz verschiedene Stadien der Spirochätenexistenz vorkommen: Ansammlungen massenhafter typischer Pallidaexemplare liegen unweit von Stellen, an denen noch erhaltene, häufig auch schon extracellulär degenerierte Parasiten gemischt mit Silberzellen aufgefunden werden, oder gar in der Nähe solcher Rindengebiete, in denen nur mehr Silberzellen und höchstens vielleicht noch die eine oder andere typische Pallida nachgewiesen werden können. Es geht daraus wohl hervor, daß der Untergang der Pallida, selbst innerhalb unmittelbar benachbarter Rindengebiete, zu ganz verschiedenen Zeiten vor sich geht. Es liegt nahe, hieraus zu entnehmen, daß auch die Keimung der Pallidae an den verschiedenen Orten nicht synchron erfolgt. Jedoch scheint mir eine solche Schlußfolgerung nicht berechtigt, könnte doch die Lebensdauer der Erreger ganz verschieden sein, so daß trotz Gleichzeitigkeit der Entstehung aus noch nicht bekannten Ursachen der Untergang zu verschiedenen Zeiten stattfindet. Eine andere Auffälligkeit ist die, daß Silberzellen häufig sich in ganz bestimmter Anordnung vorfinden: Der adventitielle Lymphraum mittlerer aber auch kleinerer Gefäße enthält sehr viel Silberzellen in Form von Lymphocyten und gelegentlich noch wenige erhaltene extracelluläre Parasiten. Auch über spirochätenreichen tieferen Rindenteilen lassen sich Silberzellen in den oberflächennahen Schichten, sowie an der Rindenmarkgrenze oder gar schon im subcorticalen Marksaum besonders zahlreich nachweisen. Hier ist es also zu einem früheren Untergang der Spirochäten, zu einer Verkürzung der Lebensdauer gekommen oder die Spirochätenbesiedlung ist schon über diese Stellen hinweggegangen und hat als Rest Silberzellen zurückgelassen. Könnten die meningeal, gliös-superfiziell, sowie in den nächstfolgenden oberen Rindenschichten gelagerten Silberzellen nicht Überbleibsel eines Wanderungsvorganges der Spirochäten von der Hirnoberfläche nach der Tiefe zu sein? Wenn ferner die Silberzellenbildung gerade an

der Rindenmarkgrenze und im benachbarten Mark im Gegensatz zum Vorhandensein wohlhaltener Erreger in den unmittelbar darüber gelegenen Rindenschichten gehäuft sich zeigt, dürfen wir dann nicht vielleicht annehmen, daß es hier zu einem vorzeitigen Zerfall von Erregern kommt ?

Recht bemerkenswert ist weiterhin, daß wir bei unseren infektionsbehandelten Paralysefällen typische Exemplare der Pallida nur selten mehr auffinden, dagegen sehr häufig Silberzellen, in denen auch gelegentlich noch deutlich gewundene Spirochätenbruchstücke zu erkennen sind. Die Verteilung der Silberzellen entspricht hier durchaus der bei der nichtbehandelten Paralyse festgestellten. Nur ist vielleicht in den tiefen marknahen Schichten und in den unmittelbar unter der Rinde gelegenen Markteilen mehr von Silberzellen zu sehen, als sonst. Gelegentlich kommt es nach meinen Erfahrungen im Verlauf der Infektionsbehandlung vor der endgültigen Rückbildung zu einer Umwandlung der adventitiellen Infiltrate nach drei Richtungen hin: Plasmazellen treten zu Gunsten von Lymphocyten zurück, die unter der Rinde gelegenen Markschichten bieten eine stärkere Infiltratbildung dar und endlich zeigt sich eine Ausstreuung von Lymphocyten über den Adventitialbereich hinaus in das rein nervöse Gewebe hinein. Vor mir hat STRÄUSSLER von ähnlichen Umwandlungen der Infiltrate berichtet. Dementsprechend müßte sich auch die Verteilung der Silberzellen darstellen. Dies ist, wie wir ja eben schon ausgeführt haben, für die Rindenmarkgrenze und das anschließende subcorticale Mark tatsächlich der Fall. Die Silberzellenherdchen im übrigen grauen Parenchym finden wir dagegen überhaupt, auch bei nichtbehandelten Paralysen, häufig, so daß ich eine Parallelität der Silberzellenherdbildung zur Ausstreuung von Lymphocyten ins Parenchym als Folge der Malaria- oder Recurrensbehandlung nicht unbedingt anzuerkennen vermag. Vielleicht sind Silberzellenherdchen in der Rinde bei den malaria- und recurrensbehandelten Fällen häufiger und damit auch ein häufigeres Auftreten von Lymphocytenausstreutungen im Parenchym. Freilich dürfen wohl nicht alle im nervösen Gewebe liegenden Silberzellen als Lymphocyten angesehen werden; auch Gliazellen beteiligen sich ja nach unserer Ansicht an der Verteilung der Spirochätenbestandteile und erscheinen damit als Silberzellen.

Der Nachweis von wohlhaltenen Spirochäten steht bei den malaria- und recurrensbehandelten Paralysefällen an Häufigkeit weit hinter dem der Silberzellen zurück. Es ist nicht schwer, zahlreiche, die verschiedensten Spirochätenverarbeitungsstadien enthaltenden Silberzellen aufzufinden, dagegen muß man sehr lange bis zum Auffinden typisch gewundener Spirochäten suchen oder die Suche verläuft überhaupt ergebnislos. Gerade bei diesen infektionsbehandelten Fällen erweist sich die Bedeutung der Silberzellen in besonders hohem Grade, ist doch hier der Nachweis der Silberzellen ein sicheres Zeichen des stattgehabten Spirochätenuntergangs und manchmal sogar noch ein Fingerzeig für die Auffindung seltener extracellulär erhaltener Erregerexemplare. Dem entsprechen auch die Angaben in der Literatur, daß Spirochätenbefunde bei infektionsbehandelter Paralyse recht selten geworden sind. Diesem negativen Befund geht aber der positive des Silberzellenstadiums ebenso häufig parallel. Freilich hängt es auch hier davon ab, wie lange Zeit zwischen Infektionsbehandlung und Tod verstrichen ist. Die Reinigung des Gewebes von den Spirochäten und Bruchstücken vollzieht sich mit Hilfe der Silberzellen offenbar recht rasch, auch die Argyrophilie dieser Zellen verschwindet und schließlich bleibt

im Gewebe nichts mehr zurück, was die frühere Anwesenheit von Spirochäten beweist. Die intracelluläre Verarbeitung der argyrophilen Spirochätenrümpfer in nicht argyrophile und damit das Verschwinden der Silberzellen kann von uns als Zeichen des gründlichen Reinigungsprozesses der zentralnervösen Substanz gewertet werden. So wundert es uns nicht, daß wir einige Zeit nach Ablauf der Recurrens- und Malariabehandlung viel weniger bis nur mehr äußerst spärliche Silberzellen im Hirngewebe nachweisen können.

3. Über die Verteilung der Spirochäten und Silberzellen im Paralysehirn und die Wanderung der Erreger innerhalb der Nervensubstanz.

Wir betrachten zunächst die mit dem neuen Gefrierschnittversilberungsverfahren an großen Übersichtsschnitten gewonnenen Einblicke in die Verteilung der Spirochäten im Paralysehirn so, wie wenn wir den Zusammenhang zwischen Spirochäten und Silberzellen noch gar nicht kennen würden. Wir sehen also ganz ab von der Darstellungsmöglichkeit der intracellulären Abbaustoffe der Spirochäten und betrachten fürs erste nur die Verteilung der typischen extracellulären Erreger.

Untersuchen wir nun ein sehr spirochätenreiches Paralysehirn — solche Fälle sind heute infolge unserer Infektionstherapie selten geworden —, so fallen uns Stauungen und Anschoppungen der Spirochäten auf. Es ist dies ja schon lange bekannt.

Ich darf hier nur an die Bilder der „herdförmigen Spirochätenverteilung“ JAHNELS, an die vasculäre und perivasculäre Spirochätenansammlung desselben Spirochätenforschers (s. Abb. 50 und 53 im Handbuch der Geisteskrankheiten Bd. 11, Spez. Teil 7, pathol. Anatomie der progressiven Paralyse von F. JAHNEL), oder an meine Abbildungen, Arch. f. Psychiatr. 87, 143, sowie an die besonders hübschen Mikrophotogramme, die PACHECO E SILVA in seiner Arbeit „Espirochétose dos centros nervosos, Memorias do Hospital de Juquery Anno III—IV, 1926—27“ abgebildet hat, erinnern. Hier finden sich auch in den Figuren 9—11, 13 typische Darstellungen einer weiteren Wallbildung, nämlich derjenigen um Ganglienzellen, wie ich sie ebenfalls in meiner ebengenannten Arbeit S. 145 wiedergegeben habe.

Es gibt also zwei Formen von Wallbildung der Spirochäten, eine an den Blutgefäßen und eine zweite an der Oberfläche der Ganglienzellen. Eine dritte noch zu wenig bekannte Anschoppung findet sich nicht selten an der Grenze von Hirnrinde und Mark.

Zwar ist diese Ansammlung der Spirochäten häufig nicht so dicht, wie an den Blutgefäßen oder an den Ganglienzellen; aber es läßt sich unschwer nachweisen, daß es auch hier zu einer Wallbildung kommt (Abb. 3). Besonders deutlich sehen wir dies an *den* Stellen, wo die graue Rindensubstanz nicht nur nach der Tiefe, sondern auch nach der Seite zu von weißer Marksubstanz umgeben ist, also gewissermaßen in die Marksubstanz eingebettet daliegt. Es ist dies etwa der Fall an den über dem Balken gelegenen Rindenteilen des Gyrus cinguli oder in Teilen der Ammonshornformation. Wir können diese Erscheinungsweise der Spirochäten noch verallgemeinern: Die Ansammlung der Erreger auf der grauen Rindenseite an der Grenze von Rinde und Mark ist nur ein Sonderfall der Spirochätenverteilung in der grauen und weißen Substanz. Besonders hübsch sehen wir dies an den grauen nervenzellhaltigen Verbindungszügen zwischen dem Schwanzkern und dem Putamen in der inneren Kapsel. Die grauen Brücken zwischen diesen beiden Kernen sind spirochätenhaltig, die weißen Fasermassen

nicht. Ebenso verhalten sich die entsprechenden Bestandteile des Nucleus caudatus und des Putamens selbst: in den weißen Faserbündeln finden sich keine Spirochäten, wohl aber in den grauen Massen. Es kommt so gelegentlich zu einer Stauung der Spirochäten auf der Seite des Grau an der Grenze zwischen Grau und Weiß. Auch für andere graue Kerne, wie z. B. Corpus mamillare, Corpus geniculatum laterale, für die grauen Kerne der Brücke und sogar der Oblongata konnte diese allgemeine Gesetzmäßigkeit nachgewiesen werden. Voraussetzung ist hierbei allerdings, daß es sich um ein außerordentlich spirochätenreiches



Abb. 3. Progressive Paralyse. Fall KRETSCHMAR. Zeichnung (Obj. a_0 , Okul. 2, ABBES Zeichenapparat. Vergr. $6\times$). Originalgetreue Wiedergabe der Farben. Man achte auf die Farbunterschiede zwischen Rinde und Mark und die massiven Spirochätenherde, die sich besonders stark in bogenförmiger Begrenzung an der Grenze von Rinde und Mark anhäufen.

Paralysehirn handelt. Es ergibt sich damit die allgemeine Gesetzmäßigkeit der Vorliebe der Spirochäten für die graue Substanz, wo sie sich auch findet. Entsprechend sind, je mehr Markweiß ein Kern enthält, um so weniger Spirochäten in ihm anzutreffen (z. B. Pallidum).

Wenn wir die Verteilung des paralytischen Gewebeprozesses in der Hirnrinde ins Auge fassen, so vermissen wir jegliche Betonung arealer Bevorzungen [SAITO (1924), JAKOB]. Dabei ist die über die Hirnrinde verteilte Ausdehnung des paralytischen Krankheitsprozesses gewiß nicht gleichmäßig, das Hinterhauptshirn ist meistens am wenigsten geschädigt. JAKOB weist darauf hin, daß die Ausbreitung des paralytischen Prozesses mit seiner „vornehmlichen Lokalisation in der vorderen Frontalgegend, im Ammonshorn, in T_2 und T_3 und im Temporalpol, in der vorderen Hälfte des Gyrus fornicatus, in der Insel, in Abschnitten des Parietalhirns“ „eine auffällige Wesensverwandtschaft mit jener Prozeßausbreitung, wie sie uns die senile Demenz gemeinhin bietet“, zeige. Er führt dies auf strukturelle Baueigentümlichkeiten der im Prinzip verschonten oder weniger befallenen Gebiete zurück,

insofern es sich bei den verschonten Gebieten *um solche mit relativ stärkstem Markfaserreichtum handle*. Es gelte dies für die Area praecentralis und frontalis agranularis mit dem hinteren Drittel von F₃, für die Centralis posterior, die gesamte Occipitalregion und die obere Temporalregion, namentlich das hintere Drittel von T₁ und die Querwindungen. Es sei ihm in seinem Material schon bei der makroskopischen Betrachtung, aber auch im Übersichtspräparat am Markscheidenbild an paralytischen und senil-atrophischen Gehirnen immer wieder aufgefallen, daß gerade die erweiterte BROCASche Zone, die T₁ mit den HESCHLschen Querwindungen in intaktem Zustand aus der allgemeinen Atrophie sich abheben würden (S. 479, Spezielle Histopathologie des Großhirns, Handbuch der Psychiatrie, allgemeiner Teil 1,1, Bd. 2, 1. Teil. 1929). Wenn dieses JAKOBsche Ansicht richtig ist, so würde auch in der Rinde selbst die Verteilung des Markweißes innerhalb der Hirnrinde für die verschiedene Stärke des paralytischen Prozesses in den einzelnen Hirnrindengebieten verantwortlich zu machen sein und hier also dieselbe Gesetzmäßigkeit obwalten, wie wir sie für das Grau und Weiß überhaupt festgestellt haben.

Bei Betrachtung der Tiefenlokalisation des histologischen Prozesses in der Rinde zeigt sich nach NISSL und ALZHEIMER, SAITO, JAKOB u. a. der ganze Rindenquerschnitt betroffen, allerdings mit besonderer Bevorzugung der äußeren Hauptschicht, namentlich von Lamina II, IIIa und b. Relativ leicht ist die Lamina I befallen, in der häufig nach SAITO noch die Tangentialfaserung erhalten bleibt. Nicht selten ist nach JAKOB ein besonderes Anschwellen der krankhaften Vorgänge an der Rindenmarkgrenze. Wenn wir auch für diese laminäre Verteilung des paralytischen Prozesses den verschiedenen Reichtum an markscheidenhaltigen Nervenfasern als Erklärung heranziehen wollten, so müßte doch wohl in sehr markfaserarmen Lamina I der paralytische Prozeß sich am stärksten auswirken. Dies ist aber gerade nicht der Fall. Auch das besondere Anschwellen der krankhaften Vorgänge an der Rindenmarkgrenze findet in den Differenzen des Markfaserreichtums der einzelnen laminären Schichten keine Begründung; hier ist ja der markfaserreichste Teil der Hirnrindenschichten.

Wenn somit auch eine Gesetzmäßigkeit der Spirochätenverteilung zwischen Grau und Weiß nachgewiesen werden kann, so geht andererseits der Parallelismus, den die krankhaften Gewebsvorgänge hierzu zeigen, doch nicht *so weit*, daß Markfaserreichtum und histologischer Krankheitsprozeß überall in umgekehrtem Verhältnis zueinander stehen. Wir brauchen hierauf nicht einzugehen, wollen wir uns ja doch nicht mit der Auswirkung der Spirochätenanwesenheit auf den paralytischen Krankheitsprozeß befassen, sondern für uns gilt es darum, Verteilungsgesetzmäßigkeiten der Erreger und ihre Ursache kennenzulernen.

Wie kommt die *Wallbildung der Erreger* zustande? Hier sind verschiedene Möglichkeiten denkbar: Vielleicht könnte es sich um eine Entstehung und Entwicklung von Spirochätenschwärmen *an Ort und Stelle handeln*. Dann wären die Wallbildungen nur der Ausdruck von *Fortpflanzungszentren* der Erreger, wir müßten uns fragen, warum gerade an solchen Stellen eine gesteigerte Generationstätigkeit stattfindet und warum diese gesteigerte Fortpflanzungstätigkeit nicht zur Überschreitung der Wallgrenzen in die Gefäßwände beziehungsweise in das Gefäßlumen oder in die Ganglienzellen hinein führt und endlich, warum die Erreger trotz ihrer Eigenbewegung an ihren Geburtsstätten sesshaft bleiben.

Die andere Möglichkeit ist die, daß die Erreger bei ihren *Wanderungen* auf Widerstände stoßen, die ihnen ein Weiterwandern nach beliebigen Richtungen unmöglich machen und von ihnen infolgedessen die Einhaltung bestimmter Richtungen verlangen.

Damit gelangen wir zu einem allgemeinen Problem, das für die Entstehung der krankhaften Gewebsveränderungen bei den Infektionskrankheiten des Zentralnervensystems von allergrößter Wichtigkeit ist.

Den pathogenetisch bedeutungsvollen Fragestellungen des *Eindringens* von Krankheitskeimen *in* das Zentralnervensystem und des weiteren *Verweilens*

(Persistenz) der Erreger im Gehirn gesellt sich eben noch eine weitere parasitologische, nämlich die der *Wanderung* der Krankheitserreger *innerhalb* der nervösen Zentralorgane hinzu. Mag es in pathogenetischer Hinsicht wichtiger erscheinen, Beobachtungen über die zeitlichen und örtlichen Bedingungen des Eintretens von Parasiten in das Zentralnervensystem, sowie über ihre aktive oder inaktive (latente) Persistenz zu sammeln, so darf doch die Frage nach der Wanderung der Krankheitskeime innerhalb des infizierten und vielleicht schon krankhaft veränderten Zentralnervensystems nicht vernachlässigt werden. Gehört sie ja auch zu der vollkommenen Erfassung der Pathogenese, und gerade die Beantwortung der Wanderungsprobleme mag für die Aufklärung klinischer Verlaufsrichtungen und mancher klinischer Einzelercheinungen wichtiger werden, als das Studium von Eintrittspforten oder Eintrittszeiten sowie von Verweilorten und Verweildauer.

Das Wandern der Krankheitserreger innerhalb des Gehirns ist nur ein Sonderfall der Wanderung von Mikroben im lebenden Gewebe überhaupt. Sehen wir von der Möglichkeit der Beobachtung künstlich infizierter Gewebeskulturen, wie sie z. B. von MAXIMOW bezüglich des Tuberkuloseerregers angestellt wurde, ab, so ist uns nur eine indirekte Erfassung der intravitalen Wanderung von Krankheitserregern im lebenden Gewebe möglich. Nur dadurch, daß wir ein infiziertes Tier abtöten oder daß ein infizierter Mensch stirbt, bekommen wir einen unserer parasitologisch-morphologischen Untersuchung zugänglichen Beobachtungstoff in die Hände. Dabei ist zu bedenken, daß die Mikroben das tote Wirtstier noch geraume Zeit überleben und in seinen Organen postmortal weiterwandern können. Auch die agonalen Veränderungen des absterbenden Wirtstieres könnten die Lebensbedingungen der parasitischen Kleinlebewesen umgestalten. Dann wäre die bei der späteren Untersuchung der Wirtsorgane gefundene Erscheinungsweise des Krankheitserregers den Vorgängen während der eigentlichen Lebensaktionen der Erreger und Gegenreaktionen des Wirtes nicht getreu; es käme nur ein verzerrtes Bild der Parasitenanordnung und des Aussehens der Einzelindividuen zum Vorschein, aus dem erst durch Überlegungen die ursprünglichen Verhältnisse erschlossen werden müssen. Wir gelangen zwar mit Hilfe des Tierversuchs zu einer Ausschaltung der Schädigung des Parasiten durch agonale und postmortale Veränderung des Makroorganismus, wir erreichen experimentell die fast gleichzeitige Abtötung von Wirtsgewebe und Krankheitserreger, aber wir vermögen im Tierversuch eben nicht alle Infektionskrankheiten zu erzeugen. Die progressive Paralyse ist bis jetzt eine ausschließlich auf den Menschen beschränkte Krankheit geblieben, obwohl in vielen Tausenden von Versuchen an Affen und Kaninchen die Übertragung der Syphilis auf diese Tiere geglückt ist; das gleiche gilt für die *Tabes dorsalis*.

Für die Erforschung der Beziehungen zwischen Krankheitserreger und Wirtsgewebe, wie im besonderen für die Aufklärung der Wanderungsvorgänge der Parasiten im Wirtsgewebe steht uns also bei der progressiven Paralyse kein Versuchsmodell zur Verfügung. Wir sind hier auf die parasitologisch-morphologischen Beobachtungen an zufällig uns zugänglich gewordenen menschlichen Gehirnen angewiesen. Dieser wahllos gewonnene Beobachtungstoff kann uns Gesetzmäßigkeiten des Verhaltens der Krankheitserreger im Gehirngewebe nur dann offenbaren, wenn wir durch Untersuchung möglichst vieler paralytischer Gehirne und eines möglichst großen Gewebsgebietes des einzelnen Gehirns die

Ungleichartigkeit des Untersuchungsmaterials hinsichtlich der Phasen des Krankheitsprozesses auszuschalten versuchen.

Ein für diesen Zweck ideales Verfahren bietet sich uns in der histotopographischen Gefrierschnittmethode nach CHRISTELLER, weil es mit dieser Hilfe möglich ist, aufeinanderfolgende Schnitte in lückenloser Serie herzustellen, einen Schnitt um den anderen mit den verschiedensten Methoden zu färben und so unmittelbar benachbarte Gewebsstellen in ihrem Verhalten bei Zellfärbung, Fett- oder Markscheidenfärbung, aber auch bezüglich der Parasitenanwesenheit kennenzulernen.

Wenn wir somit auch ein ausgezeichnetes Vergleichsmittel zwischen parasitologischem und histopathologischem Gewebsbefund in die Hand bekommen haben, so muß trotzdem betont werden, daß die so erhaltenen Aufschlüsse über die verschiedensten Stadien und Atypien des paralytischen Prozesses eben immer nur Ausschnitte aus dem Augenblicksstand des Krankheitsgeschehens darstellen. Damit werden, wenn wir etwas über die eigentlichen Krankheitsvorgänge hieraus erschließen wollen, Interpolationen notwendig, die lediglich auf Deutung beruhen und deshalb Irrtümern unterworfen sein können. Wir werden hierbei also mit äußerster Vorsicht vorzugehen haben.

Daß die *Spirochaeta pallida* mit kräftigster *Eigenbewegung* ausgestattet ist, wissen wir sicher. Es erhebt sich damit die Frage: Welche Bewegungsmodifikationen der Eigenbewegung kommen dadurch zustande, daß die *Pallida* gezwungen ist, in einem Gewebe sich zu bewegen, in dem allerhand periodische und einmalige Bewegungsvorgänge (Pulsationen der Blutgefäße, Pulsationen der Gehirnmasse Stromrichtungen der Flüssigkeit im adventitiellen Lymphraum, Flüssigkeitsströmungen der Gewebsflüssigkeit im Parenchym, Zellbewegungen von Glia-, Ganglienzellen bzw. ihren Teilen, Fortbewegungen mesodermaler Zellelemente) sich vollziehen. Da wir aber weder über die Eigenbewegung der *Pallida* abgesehen von wenigen Einzelheiten genügend unterrichtet sind noch andererseits über die Strömungsverhältnisse im Gewebe und die Bewegungsvorgänge der Gewebsbestandteile hinreichend sicheres wissen, stehen wir vor einer unlösbaren Aufgabe, wenn wir nach den Bewegungsmodifikationen der Eigenbewegung der *Pallida* etwa im Hirngewebe fragen.

So bleibt also nichts anderes übrig, als uns zunächst zu bescheiden und den Versuch der Lösung von Einzelfragen zu machen.

Wir fragen: Gibt es Wanderungshemmungen der *Pallida* im zentralnervösen Gewebe und läßt sich vielleicht aus der Konstatierung von Wanderungshemmungen ein Schluß auf die Wanderungsrichtung der Erreger ziehen?

Wir haben bisher Wallbildungen der Spirochäten an der Grenze zwischen Adventitia der Blutgefäße und dem Parenchym, an der Oberfläche von Ganglienzellen und an der Grenze von Hirnrinde und Mark bzw. grauer und weißer Substanz kennengelernt. Wir kehren zurück zu der bereits berührten Frage, wie die Wallbildung der Erreger durch einen Widerstand gegen ihre Wanderung zustande kommen könnte.

Nehmen wir z. B. an: Ein Zug von Spirochäten stoße auf eine Ganglienzelle. Diese kann nicht durchwandert werden, bildet also ein Hindernis für die Weiterwanderung der Parasiten. Es bleibt ihnen damit nichts anderes übrig, als dieses Hindernis zu umgehen und der nächste Weg zur Umgehung ist der an den Oberflächen der Zelle vorbei. Vielleicht kommt es hier auch noch zu einer

Verlangsamung der Wanderung. Die Folge davon wäre eine Art von Stauung der Parasiten an den Zelloberflächen. Es müßten sich also im gegebenen Moment *mehr* Spirochäten *an der Ganglienzelloberfläche* finden, *als in der Umgebung*. Bei Annahme einer Wanderungshemmung müßte auch die weitere Umgebung der Zellen stark spirochätenhaltig sein, und dies ist tatsächlich so: Wallbildungen um die Ganglienzellen habe ich nur an Stellen stärkster Spirochätenansiedlung gesehen. Handelte es sich aber um *Fortpflanzungszentren*, so wäre die Forderung eines Spirochätenreichtums der Umgebung nicht unbedingt zu verlangen. In seiner bereits angeführten Arbeit zeigt uns PACHECO E SILVA eine Abbildung (Abb. 16), auf der Spirochäten nur an *einer* Seite einer Nervenzelle angesammelt sind; diese Ansammlung liegt in der Nähe eines ebenfalls von Spirochäten umgebenen Gefäßes und *zwar ausschließlich an der dem Gefäß zugewandten Seite der Zelle*. PACHECO E SILVA schließt daraus, daß die Spirochäten von den Gefäßen nach den Nervenzellen zu hinwandern. Es mag dies für den von PACHECO E SILVA beobachteten Fall zutreffen und es mag richtig sein, für diesen durch das Momentbild festgelegten Fall eine derartige Wanderungsrichtung der Spirochäten zu erschließen. Damit ist aber zunächst noch keineswegs die Verallgemeinerung gestattet, die Wanderungsrichtung der Spirochäten gehe in jedem Fall und prinzipiell immer vom Gefäß zum Parenchym. Wäre dem so, dann müßten wir weiter fragen, woher denn die Wallbildung um die oder an der Gefäßwand kommt und ob sie nicht als Zeichen eines Generationszentrums zu betrachten sei. PACHECO E SILVA selbst nimmt zwar kein Generationszentrum an oder in der Gefäßwand an, er läßt aber die Spirochäten aus der Blutbahn durch die Gefäßwand in das Parenchym einwandern, eine Anschauung, der wir uns aus hier nicht zu erörternden Gründen verschließen müssen.

Vorläufig stehen wir noch vor der schwierigen Frage, ob sich überhaupt aus der Wanderungshemmung Schlußfolgerungen auf die Wanderungsrichtung ableiten lassen, wobei wir es als unentschieden ansehen wollen, ob die Wallbildung als Folge einer Wanderungshemmung aufzufassen ist.

Kehren wir wieder zurück zu der eigentümlichen Wanderungshemmung an der Rindenmarkgrenze, wo die Spirochäten nur auf der Seite der grauen Substanz sich finden, so müßte, wenn die Erreger von den oberen Schichten nach den tieferen ungehemmt wandern und eine Barriere an der Rindenmarkgrenze besteht, schließlich hier eine Stauung der Krankheitserreger sich zeigen. Und die Frage entsteht: Haben wir Anhaltspunkte dafür, daß in der Rinde des Paralytikers die Spirochäten von den oberen Schichten nach den tieferen zu wandern? Wenn eine solche Wanderung stattfindet, so müßten je nach den verschiedenen Stadien der Paralyse und den verschiedenen Phasen der Spirochätenwanderung die Erreger in den verschiedenen Schichten verschieden zahlreich gefunden werden. Es müßte sich zeigen, daß die Spirochäten bei der Paralyse nicht nur in der 3.—6. Schicht häufig sind, sondern daß sie vielleicht in früheren Stadien oder an den noch nicht voll dem paralytischen Prozeß unterworfenen Gebieten in den Meningen, im superfiziellen Rindensaum, in der Molekularschicht sowie in der zweiten Schicht vorkommen.

Bereits NOGUCHI hat darauf hingewiesen, daß die Spirochäten bei der Paralyse in den Nervenzellenschichten der Hirnrinde, und zwar in der 2.—6. Schicht sich finden. Auch JAHNEL, VALENTE, PACHECO E SILVA u. a. sahen die Spirochäten hauptsächlich in den Laminae III, IV und V lokalisiert. Unrichtig ist aber zweifellos, was auch JAHNEL betont,

daß Spirochäten in der Molekularzone nicht vorkommen, überblicke man ein größeres Material, so könne man sich von dem öfteren Vorkommen von Spirochäten in der Molekularzone sehr leicht überzeugen. Selbst Spirochätenherde könne man an dieser Stelle gelegentlich antreffen. In einer seiner Beobachtungen seien solche Parasitenschwärme unmittelbar unter der Pia gelegen gewesen. Auch ich selbst habe solche Herde gesehen. JAHNEL erwähnt noch, daß er einem eigentümlichen Phänomen bei der vasculären Spirochätenverteilung begegnet sei. Hier habe er vereinzelte Spirochäten unmittelbar im gliösen Randsaum, also dicht unter der Pia liegend, angetroffen, so daß er den Eindruck gewonnen habe, es könnte diese Lagerung der vereinzelt angetroffenen Spirochäten in einer gewissen Relation zur vasculären Spirochätenverteilung stehen. Ob die Prädilektion der Spirochäten für den Lymphstrom dabei eine Rolle spiele, möchte er dahingestellt sein lassen. Ich selbst habe ebenfalls Spirochäten im gliösen Randsaum bei progressiver Paralyse (juveniler Fall FRIEDA ECKERT) angetroffen, kann aber nicht sagen, daß die Verteilung der Spirochäten in den Rindenschichten dabei dem vasculären Typus JAHNELS entsprochen hätte, sondern in diesem Fall wenigstens seiner disseminiert genannten Anordnungsart. Die vereinzelt Spirochäten, die PACHECO E SILVA in der Molekularzone gesehen hat, fanden sich in der Nachbarschaft der in den Meningen gelegenen Spirochätenherde. Auch PULIDO VALENTE hat bei Paralyse einige Spirochäten ganz nahe der Pia in der Membrana limitans superficialis gesehen.

Was wissen wir nun über das Spirochätenvorkommen in den Meningen?

KUFS beobachtete in einem Fall von disseminierter Meningoencephalitis mit laminärer Rindenerweichung bei Paralyse¹ neben diffus in der Hirnrinde verteilten Spirochäten sehr dicht in der obersten Rindenschicht angesammelte Keime mit scharfem Abschneiden ihres Vorkommens unter der erkrankten Pia; *allerdings fand er sie, wenn auch nur an wenigen Stellen auch in der Pia*. Im Kleinhirn zeigte sich die gleiche Lagerung der Spirochäten. Außer MC INTOSH und FILDES haben bei typischer Paralyse noch HERMEL, sowie PACHECO E SILVA (1926 in einem Fall selten, 1927 in einigen Fällen „Meningen übersät von Spirochäten, die sich unregelmäßig über ihre Maschen verteilten“) Spirochäten nachgewiesen. Insbesondere hat sich aber JAHNEL in systematischen Untersuchungen mit der Ausbreitung der Spirochäten bei Paralyse in den Meningen beschäftigt und vor allem die Meningen des Kleinhirns, der Brücke und des Rückenmarks auf Spirochäten untersucht.

In den Hüllen des Kleinhirns und der Brücke, sowie in den Wandungen der Arteria basilaris und verschiedener Kleinhirnvenen gelang es ihm, Spirochäten nachzuweisen, und zwar immer nur an wenigen Stellen in wechselnder Zahl, in manchen Fällen sehr wenig, zuweilen aber auch in Herden mit sehr zahlreichen Keimen, freilich jedesmal nur in solchen Fällen, wo die Parasiten auch in der Hirnrinde gefunden worden waren. Im Kleinhirn war bemerkenswerterweise ein Parallelismus zwischen dem Spirochätenvorkommen in der Kleinhirnrinde und dem in den Meningen nachweisbar; in der Brücke und in der Hirnrinde dagegen nicht, z. B. in der Brücke Vorkommen zahlreicher Spirochäten, ohne Spirochätenfunde „in den entsprechenden meningealen Partien“, während die unmittelbar unter einem meningealen Spirochätenherd befindliche Hirnsubstanz Spirochäten beherbergen oder parasitenfrei sein kann. Den Parallelismus des lokalen Spirochätenvorkommens in den Meningen des Kleinhirns und der Kleinhirnrinde zu erklären unterläßt JAHNEL, er wisse nicht, ob man diese Erscheinung als ein Eindringen der Spirochäten aus der Pia oder umgekehrt deuten solle, jedenfalls sei der Gedanke naheliegend, daß die „Meningealspirochätose im Rahmen der Spirochätenbefunde bei der Paralyse eine prinzipielle, wenn auch noch unerkannte Bedeutung haben müsse“, sie dürfe nicht als Zufälligkeit oder Rarität und auch nicht als Mischform von progressiver Paralyse und meningealer Syphilis erklärt werden. JAHNEL erwähnt noch, daß auch bei der Tabes und bei den Spirochätenbefunden IGERSEHEIMERS der Meningealspirochätose eine Rolle zuzuweisen sei. IGERSEHEIMER hat nämlich in den entzündlich veränderten Hüllen der untersuchten Fälle von Paralyse und Tabes mit aber auch ohne Opticusatrophie sowohl in den intrakraniellen und intracanaliculären Abschnitten der Sehnervenhüllen, wie auch in Randsepten und der Randglia des Sehnerven, einmal sogar in der Adventitia eines kleinen Opticusgefäßes Spirochäten gefunden. PACHECO E SILVA und CANDIDO DA SILVA haben in 21 Fällen von progressiver Paralyse den Sehnerv untersucht und in einem Fall Spirochäten inmitten der nervösen Substanz ziemlich zahlreich gefunden.

¹ KUFS: Z. Neur. 106, 518 (1926).

Es ist sehr bedauerlich, daß die Paralysefälle mit meningealem Vorkommen der Spirochäten klinisch nicht veröffentlicht sind, so daß eine vergleichende Betrachtung des klinischen Verlaufs, der Paralysedauer usw. mit anderen Fällen ohne Meningealspirochätose nicht vorgenommen werden kann. Ich halte die Entdeckung der Meningealspirochätose bei progressiver Paralyse durch JAHNEL für höchst bedeutsam. Zweifellos handelt es sich hierbei um eine Erscheinung von prinzipiellem Wert. Wie wäre es denn, wenn die Spirochäten von den Meningen aus in die Hirnrinde einwandern würden? Müßten dann nicht die Fälle mit Meningealspirochätose auch klinisch als jüngere Krankheitsprozesse mit kürzerer Paralysedauer zu erkennen sein als andere Paralysen ohne Meningealspirochätose? Wir sehen, wie wichtig eine Vergleichung der Häufigkeit klinischer Daten mit den parasitologischen Befunden hier hätte werden können. Aber selbst, wenn sich solche Gesetzmäßigkeiten nicht ergeben hätten, so müßte damit die Theorie von der Einwanderung der Parasiten aus den Meningen in die Rinde noch nicht aufgegeben werden. Es könnte ja so sein, daß die Einwanderung nicht gleichzeitig und gleichmäßig an jeder Stelle der Rindengirlande sich vollzieht. So müßten dann die verschiedensten parasitologischen Bilder des Vorkommens von Spirochäten in den Meningen und in der Hirnrinde sich nachweisen lassen: Da, wo viel Spirochäten in den Meningen vorkommen, brauchte noch keine Spur derselben in den Rindenschichten zu finden sein, dies wäre das früheste Stadium. Weiterhin: Trotzdem noch viel Spirochäten in den Meningen sich zeigten, könnten doch schon einige irgendwo im oberflächlichen Rindengebiet sein, dies wäre das nächste Stadium der Tiefenwanderung. Je mehr Rindenschichten von der Oberfläche nach der Tiefe zu von den Spirochäten durchwandert werden, desto seltener würde ihre Anwesenheit in den Meningen werden. So wäre zu erklären, daß wir einmal in den Meningen Spirochäten finden, ohne sie in der darunterliegenden Rinde anzutreffen, und daß wir fernerhin da, wo die Spirochäten in den oberflächlichsten Rindenschichten mehr oder weniger zahlreich sind, häufig auf die lokal benachbarte Meningealspirochätose stoßen. Dabei müßten keineswegs *überall* dieselben Verteilungsverhältnisse der Spirochäten in den einander benachbarten Meningeal- und Rindengebieten vorliegen: es könnte z. B. in vorderen Hirngebieten im Gegensatz zu weiter hinten gelegenen der *Wanderungsprozeß* der Spirochäten mit der Wirkung, daß keine Spirochäten in den Meningen, die allergrößte Mehrzahl der Keime dagegen in den tieferen Rindenschichten nachweisbar wären, so gut wie abgeschlossen sein. Ja, wenn die Tiefenwanderung sich ungleichmäßig vollzieht, könnten selbst in nicht weit voneinander entfernt liegenden Windungen ganz verschiedenartige Bilder der Tiefenverteilung der Spirochäten vorkommen. Und dies ist tatsächlich der Fall. Damit wird freilich die Erkennung von Wanderungsgesetzmäßigkeiten außerordentlich erschwert.

Ich habe neuerdings einen Fall untersuchen können, der uns hier Aufklärung zu bieten geeignet ist. Es handelte sich um eine Paralyse von recht kurzer Krankheitsdauer und sehr starkem Liquorbefund (275 Zellen im csm, 7 Teilstriche Eiweiß, WaR + 0,2. Tod nach Serien paralytischer Anfälle). Enormer Spirochätenreichtum der Hirnrinde und des Striatum, Nucleus caudatus und Putamen, massive Verfilzung der Spirochäten mit Ausbildung brauner Spirochätenherdchen und Entwicklung miliarer Gewebnekrosen. Starke Ansammlung der Spirochäten auch im Kleinhirn. Wichtig war aber ein besonderer Befund: Es konnte

am Großhirn und auch am Kleinhirn nachgewiesen werden, daß die Pia an vielen Stellen stark spirochätenhaltig war und *die von solchen Stellen in die Rinde einstrahlenden Blutgefäße waren mit dichtesten Ansammlungen von Spirochäten besiedelt*. Die Anhäufungen fanden sich aber nicht periadventitiell, sondern *intraadventitiell*. Hier haben wir den Weg vorgezeichnet, den die Parasiten gehen: Aus den Meningen wandern sie ins Hirn ein, sie benützen dabei präformierte Bahnen, nämlich die adventitielle Lymphscheide, dann verlassen sie auch diesen Raum und wandern in das Parenchym ein (Abb. 4—6). Die periadventitielle

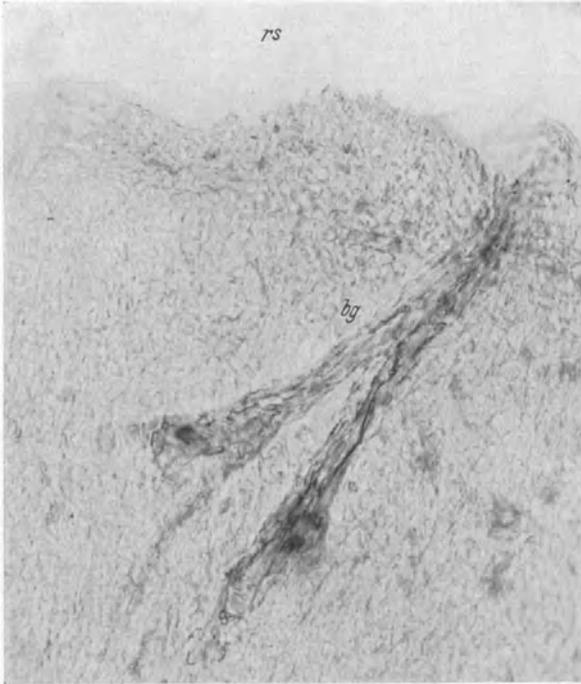


Abb. 4. Progressive Paralyse. Fall KRETSCHMAR. Gefrierschnittversilberungsmethode. Stirnhirn. *bg* Blutgefäß, das sich teilt. *rs* Rindensaum. Man sieht entlang der Blutgefäßbahn, mit dieser parallel laufend, Spirochätenzüge. (Obj. Immersion $\frac{1}{7}$, Ok. $5\times$, Balgauszug 36 cm.)

Anschoppung entsteht also wohl dadurch, daß die Spirochäten aus den intraadventitiellen Lymphräumen in Massen ins Parenchym hineingetrieben werden und erst von da aus im Parenchym sich weiter verbreiten. Ob im intraadventitiellen Raum außerdem eine Fortpflanzung der Parasiten stattfindet, kann ich nicht feststellen, möglich ist es immerhin. Die Masse der Parasiten wandert aber zweifellos aus dem meningealen Raum durch die adventitiellen Lymphbahnen der Gefäße ein. Dies zeigt sich an den Präparaten auch insofern deutlich, als da, wo Spirochäten in den Meningen gehäuft sind, sie auch im obersten intraadventitiellen Abschnitt eines Blutgefäßes vorkommen. Wo es dagegen zu einer Massen-

ansiedlung der Spirochäten in den tieferen Rindenschichten gekommen ist, sind der oberflächennahe Lymphgefäßraum der Blutgefäße, wie die Meningen selbst, nicht mehr mit Spirochäten besetzt, sondern von ihnen frei.

Zweifellos ist — allgemein gesprochen — der paralytische Gewebsprozeß in den vorderen Rindenteilen am stärksten ausgesprochen. Eine völlige Verschonung des Hinterhauptgebietes der Rinde trifft freilich auch nicht zu. Die relative Aussparung der Hinterhauptgebiete könnte statt mit dem Markfaserreichtum mit zeitlichen Verhältnissen der Spirochätenwanderung erklärt werden, insofern am frühesten die vorderen Rindengebiete befallen werden und erst später die hinteren. Die Beteiligung des Kleinhirns würde dann am spätesten erfolgen. Wenn wir dieser Vermutung nachgehen und unsere Kenntnisse von der Spirochätenverteilung im Kleinhirn damit vergleichen, so werden wir als

Folge eines vielleicht jüngeren Krankheitsstadiums im Kleinhirn erwarten dürfen, daß die Spirochäten gerade in den oberflächlichsten Schichten der Kleinhirnrinde

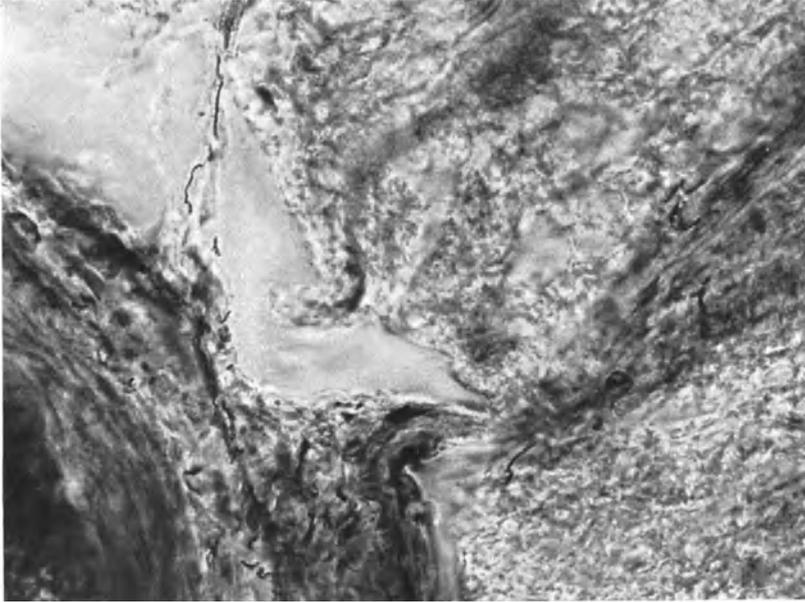


Abb. 6.

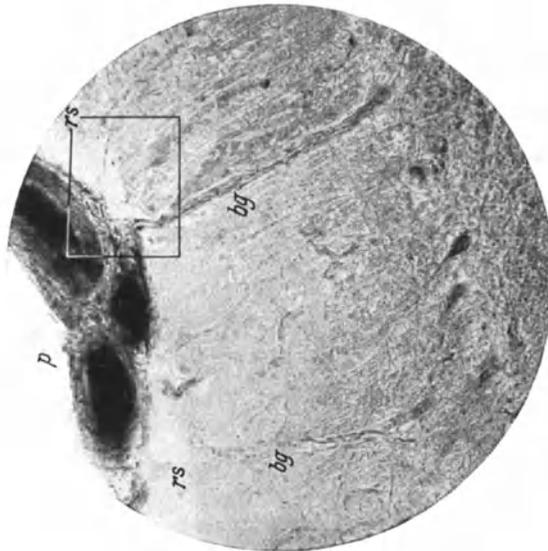


Abb. 5.

Abb. 5 und 6. Kleinhirn vom selben Fall. Bezeichnungen *bg*, *rs* wie in Abb. 4. *p* Pia über der Kleinhirnrinde. Der rechteckige Ausschnitt ist in Abb. 6 stark vergrößert. Man sieht hier die Spirochäten in der Pia und außerdem die Einwanderung aus der Pia in die benachbarte Kleinhirnrinde in der Adventitia der Blutgefäße. (Vergl. von Abb. 5; Obj. Immersion $\frac{1}{17}$; Ok. $3 \times$, Balgauszug 21 cm, von Abb. 6; Obj. Apochr. 120, Ok. $5 \times$, Balgauszug 30 cm.)

vorkommen und daß hier der Parallelismus zwischen Anwesenheit der Spirochäten in den Kleinhirnhüllen und im Parenchym durchgängiger sich zeigt, als etwa in den Stirnhirnteilen. Dies scheint nun wirklich so, wie ich ja oben schon ausgeführt habe. Freilich kommen — dies darf uns nicht wundern — Spirochäten

auch in den tieferen Schichten des Kleinhirns (Purkinjezellen und Körnerschicht, vereinzelt auch im Kleinhirnmantel, vor; am häufigsten finden sie sich aber in der Molekularzone, im Gegensatz zum Verhalten der entsprechenden Großhirnrindenschicht. Auch große Spirochätenherde sind in der Molekularschicht des Kleinhirns beschrieben worden (KREBSBACH).

Wir betrachten unsere Schlußfolgerungen bezüglich der Tiefenwanderung der Spirochäten von den Meningen aus in die Rinde hinein und von da weiter in die Tiefe noch nicht als völlig sicher. Gegen unsere Annahme spricht ja die ungeheure Anzahl der Spirochäten, die sich in den Rindenschichten des Paralytikers in manchen Fällen vorfindet und die kaum mit der Einwanderung aller dieser Keime aus den Meningen erklärt werden kann. Wir kommen hier wohl schwerlich ohne die Voraussetzung einer autochthonen Vermehrung der Parasiten in der Hirnrinde aus. Prinzipiell ist aber damit unsere Wanderungshypothese nicht widerlegt, denn die in der Rinde entstandenen Filialgenerationen von Spirochäten könnten ja immer noch ihre Entstehung solchen Stammparasiten verdanken, die aus den Meningen in die Rinde eingewandert sind. Neben der Vermehrung der Parasiten in den Meningen selbst und einer weiteren Generationsfähigkeit der Eingewanderten in der Rinde ließe sich auch noch die Annahme einer Erregeranreicherung in der Rinde durch Einwanderung der Krankheitskeime aus den Meningen rechtfertigen. Jedenfalls spricht vieles für das Vorkommen einer solchen Genese.

Wir haben bisher die Verteilung der Parasiten im Gehirn so betrachtet, wie wenn uns nicht auch noch in Form des Silberzellennachweises ein weiteres Verteilungsmerkmal zur Verfügung stünde. Es liegt uns deshalb nunmehr ob, festzustellen, ob die Verteilung der Silberzellen neben den Spirochäten uns zu einer Änderung unserer Anschauungen vom Wanderungsprozeß der Spirochäten nötigt oder nicht. Dies ist nicht der Fall. Im Gegenteil, wir finden genau so, wie wir die Wallbildung der Spirochäten an Ganglienzellen, an und in Gefäßwandungen festgestellt haben, auch ein Silberzellenäquivalent dieser Wallbildung. Wir können ferner in den Verteilungsgrundsätzen der Silberzellen bezüglich ihrer Tiefenausdehnung und ihrer laminären Lagerung dasselbe feststellen, wie bezüglich der typisch gewundenen Parasiten, wir können endlich nachweisen, daß die Lokalisation der Silberzellen das nervöse Grau bevorzugt und die weiße Substanz ziemlich wenig beteiligt.

Ja, wir können unter Zuhilfenahme des Silberzellenbildes darüber hinaus noch etwas weiteres aussagen. Silberzellen stellen ja das letzte Signal der Spirochätenanwesenheit dar.

Betrachten wir Spirochäten und Silberzellen hinsichtlich ihrer Tiefenausdehnung, so fällt uns in der überwiegenden Mehrzahl der zur Untersuchung gelangten Paralysefälle auf, daß die *Meningen* wenig oder gar *keine Spirochäten*, dagegen unter Umständen *vielen Silberzellen* enthalten. Dasselbe gilt von der Molekularschicht. In den tieferen Schichten sehen wir eine Mischung von Silberzellen mit Spirochäten in nahezu gleicher Zahl oder ein starkes Überwiegen typischer Pallidae neben wenigen Silberzellen. Nähern wir uns nun der Rindenmarkgrenze, so stoßen wir an dieser Stelle wiederum im Gegensatz zu den unmittelbar darüberliegenden Rindenschichten auf ein starkes Überwiegen der Silberzellen. Im Mark selbst treffen wir fast ausschließlich Silberzellen an und auch diese sind nur in der Nähe der Rindenmarkgrenze lokalisiert. Danach werden wir,

wenn wir diese räumlichen Verhältnisse zur Beurteilung der zeitlichen Vorgänge zu Hilfe nehmen, in den Meningen, in der Molekularschicht sowie an der Rindenmarkgrenze bzw. im Mark selbst die Lebensdauer der Erreger als beendet ansehen dürfen, wenn sie in der tieferen Rinde selbst noch völlig lebenskräftig sind. Vielleicht aber haben wir in dieser Verteilung der Spirochäten und Silberzellen auch ein Merkmal für einen Wanderungsprozeß der Erreger vor uns, der von den meningealen Hüllen ausgehend, sich zunächst nach der Tiefe zu erstreckt. Im Widerspruch mit dieser Annahme stünde lediglich die Häufigkeit der Silberzellen unmittelbar an der Rindenmarkgrenze. Wenn wir aber eine Wanderungshemmung an der Rindenmarkgrenze annehmen dürfen, vielleicht in ursächlicher Abhängigkeit von einer Abneigung der Spirochäten sich im Markweiß aufzuhalten, so werden wir die Häufung von Silberzellen an der Rindenmarkgrenze erklären können, auch *ohne* daß wir die Annahme unseres Wanderungsprozesses von den Meningen nach den tiefen Schichten zu fallen lassen müssen. Wir können auch weiterhin verstehen, warum es in manchen Fällen zu bandartig über große Flächen der tieferen Rinde hinweg sich ausdehnenden Spirochätenansammlungen kommt (s. Abb. 3, S. 309). Die Fortsetzung der Wanderung der Spirochäten von der Rindentiefe in die weiße Substanz hinein ist erschwert, hier ist eine Schranke vorhanden; infolgedessen muß es an diesen Stellen zu einer Ausbreitung nach den Seiten hin, mehr oder weniger entsprechend dem Verlauf der Rindengirlande kommen und so entsteht dann die bandartige Erscheinungsweise der Spirochätenansammlungen in den tiefsten Rindenschichten (Abb. 3).

Sehen wir ferner aufmerksam paralytische Hirnrinden mit deutlichen periadventitiellen Spirochätenumwallungen der Gefäße durch, so finden wir ganz entsprechend unserer Annahme vom Wanderungsprozeß der Spirochäten von den meningealen Hüllen nach der Tiefe zu, daß ein senkrecht zur Oberfläche gestelltes längeres Gefäß, das eine große Strecke der Rinde durchzieht, in seinem unteren der Rindentiefe zugehörigen Teil eine deutliche Wallbildung der Spirochäten aufweist, während der obere Teil im adventitiellen Lymphraum zahlreiche Silberzellen enthält, die sich bis zur Einsenkung dieses Gefäßes von der Pia in die Rinde hinein und schließlich auch in die Meningen verfolgen lassen. In der Umgebung dieses Gefäßes sind dann immer auch noch einige Silberzellen im Parenchym der oberen Rindenschichten nachweisbar. Solche Bilder sind keineswegs selten und wir können daraus schließen, daß die periadventitielle Wallbildung der Spirochäten in den tieferen Rindenschichten so zustande kommt, daß als bevorzugte Wege der Spirochätenwanderung von den Meningen in die Rinde hinein die pialen Gefäßtrichter und deren adventitiale Fortsetzungen in die Rinde benützt werden und daß erst von einem bestimmten Zeitpunkt ab den Spirochäten der Aufenthalt im adventitiellen Lymphraum verleidet wird, daß sie dann erst in einer gewissen Rindentiefe den adventitiellen Gefäßraum verlassen und sich unmittelbar neben ihm ansiedeln. Ist dies so, dann muß es ein Stadium intraadventitiellen Vorkommens der guterhaltenen Parasiten geben und dieses Stadium muß erstens einmal mit der Meningealspirochätose verknüpft sein und zweitens gerade in den meningennahen Gefäßlymphräumen besonders ausgesprochen sein. Dies ist nun tatsächlich, wie wir vorhin gezeigt haben, der Fall. Späterhin sind dann an früher stark besiedelten Stellen (Meningen, Gefäßlymphräumen) nur mehr Silberzellen da. In der unmittelbaren parenchymatösen Umgebung des adventitiellen Lymphraumes der Gefäße

tieferer Rindenschichten kommen danach die Spirochäten erst in späteren Stadien des Wanderungsprozesses vor, gleichzeitig mit intraadventitiell und unmittelbar periadventitiell angehäuften Silberzellen. Ob daneben die periadventitielle Wallbildung an den Gefäßwänden nicht noch durch Fortpflanzungsvorgänge der Parasiten verstärkt wird, kann auch mit Hilfe der Silberzellenverteilung nicht sicher entschieden werden. Die Möglichkeit liegt zweifellos vor, daß beide Entstehungsarten der periadventitiellen Wallbildung vorkommen, eine *wirkliche Wallbildung* infolge Wanderungshemmung der Spirochäten bei ihrem Übertritt aus dem intraadventitiellen Raum ins Parenchym durch die pialen und gliösen Scheiden der Gefäßwände hindurch und eine scheinbare im Sinne einer Fortpflanzungsstätte der Parasiten, die unmittelbar perivascular im Parenchym liegen würde. Die intraadventitielle Lagerung der Erreger wäre aber mit der zweiten Annahme nicht vereinbar. Daß die eigentümliche periadventitielle Wallbildung um die Gefäße nicht durch eine *Zuwanderung* auf die Gefäßbahn zustande kommt, beweist mir eine Erscheinungsform der Spirochäten, die ich bisher nur in einem Fall von progressiver Paralyse, der kurz vor seinem Tode mit mehreren Salvarsaneinspritzungen behandelt worden war, feststellen konnte. Hier zeigte sich (Abb. 7 und 8) je nach dem getroffenen Gefäß eine deutliche Distanzierung der Spirochätenwallbildung vom Gefäßzentrum; zwischen Gefäß und Spirochätenwall war ein deutlich spirochätenfreier Raum; bei quergetroffenen Gefäßen lagen die Spirochätenansammlungen in Ring-, bei längsgetroffenen in Pallisadenform da, im adventitiellen Raum dagegen Silberzellen.

Ein Wort wäre noch darüber zu sagen, daß im Hinterhauptsgelände auch die Silberzellen entsprechend dem Vorkommen der Parasiten häufig an Zahl geringer sind, daß also auch die Verteilung der Silberzellen in dieser Hinsicht der der Spirochäten durchaus parallel geht.

Wenn die Silberzellen an der Rindenmarksgrenze und im benachbarten Mark im Gegensatz zum Vorhandensein wohlhaltener Erreger in den unmittelbar darüber gelegenen Rindenschichten gehäuft sich zeigen, so vermuten wir, wie schon gesagt, hier neben einer Wanderungshemmung eine Erschwerung der Existenzbedingungen der Parasiten. Es wäre dann nicht richtig, wenn wir davon reden, daß die Spirochäten die graue Substanz bevorzugen, es liegt also keine besondere Vorliebe, die wir als Poliophilie bezeichnen könnten, vor, sondern eine Erschwerung der Existenzbedingungen der Erreger in der weißen Substanz, eine Leukechthrie (von *λευκός* = weiß, *ἔχθρα* = Feindschaft, Abneigung). Die Keime wandern ins Weiß ein, gehen hier aber schneller als anderwärts und rascher als besonders im Rindengrau zugrunde.

In manchen Theorien von der Entstehung der progressiven Paralyse spielt die Phagozytose eine große Rolle. So hat HAUPTMANN die Anschauung vertreten, in den abwehrschwächten Paralysegehernen komme es überhaupt nicht oder weniger ausgedehnt zu einer intracellulären Verarbeitung der Spirochäten und ihrer Trümmer. Vielmehr zeige sich bei diesem Leiden eine Schwäche des cellulären Abwehrapparates überhaupt darin, daß die Spirochäten extracellulär zugrunde gingen. Auf diese Weise käme es zur Entstehung von Toxinen, die als solche manche anatomischen Veränderungen der progressiven Paralyse verursachen sollen. Wenn wir diese Anschauung mit unseren tatsächlichen Feststellungen vergleichen, so müssen wir sagen, daß in der überwiegenden Mehrzahl aller Paralysehirne eine phagocytärer Prozeß insofern nachgewiesen werden kann, als Spirochätenteile Aufnahme und weiteren Abbau in Zellen finden. Der celluläre Abwehrapparat ist also vorhanden und wirksam. Daß daneben ein extracellulärer Spirochätenuntergang stattfindet, ist wahrscheinlich; wenigstens kann eine extracelluläre Schädigung der Vitalität

der Spirochäten aus gewissen extracellulär liegenden Degenerationsformen derselben erschlossen werden. Ob es sich um eine aktive Phagocytose durch Lymphocyten und

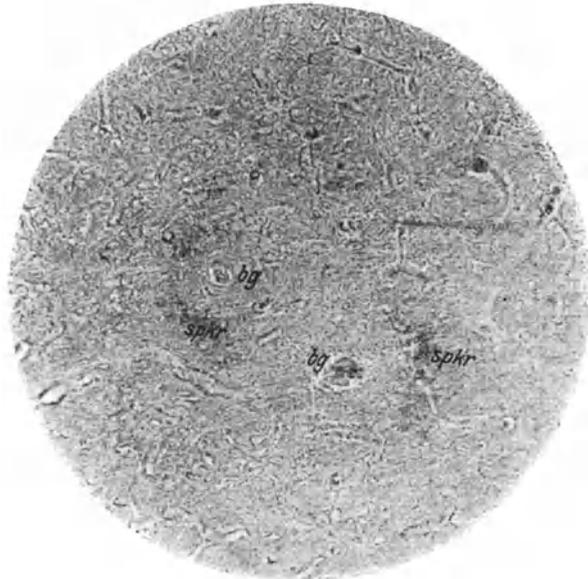


Abb. 7.

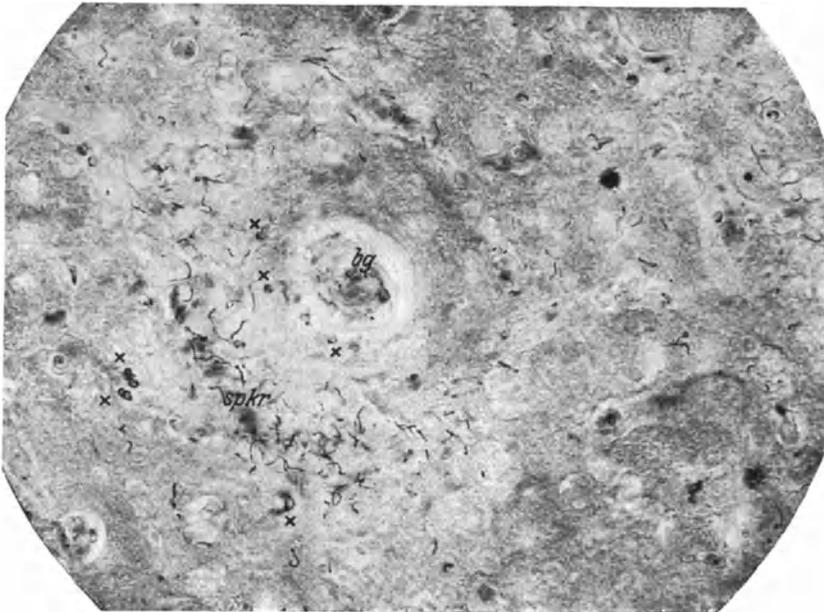


Abb. 8.

Abb. 7 und 8. Progressive Paralyse. Fall KAHN. Gefrierschnittversilberungsmethode. *bg* Blutgefäße, *spkr* Spirochätenkranz, die \times \times bezeichnen von Zellen (Silberzellen) angegriffene und abgebaute Spirochäten. Auf Abb. 7 (Obj. B, Ok. 7 \times , Balgauzug 32 cm) sieht man in schwacher Vergrößerung die Anordnung der Spirochätengrenze in Ringform um ein Gefäß. In Abb. 8 dasselbe vergrößert. (Obj. Immersion $\frac{1}{7}$, Ok. 7 \times , Balgauzug 22 cm.)

Gliazellen in *dem* Sinn handelt, daß diese Zellen voll lebenskräftige Spirochäten angreifen und zu vernichten in der Lage sind, kann aus dem morphologischen Bild nicht entnommen werden. Jedenfalls aber vermögen die genannten Zellen schon geschwächte oder geschädigte Spirochäten in sich einzuschließen und vollends abzubauen. Dabei vollzieht sich der Prozeß des Spirochätenabbaus offenbar in ganz gleichartiger Weise wie bei sonstigen Stadien der Syphilis, so daß wir nicht in der Lage sind, obwohl wir mit dem neuen Verfahren die phagocytären Erscheinungen morphologisch sehr gut beobachten können, bei progressiver Paralyse einen anderen Abbaotypus der Spirochäten festzustellen, als er sonst die Regel ist. Von dieser Seite her gewinnen wir also keine Stütze für die HAUPTMANNsche Theorie. Wir können sie aber auch nicht auf Grund unserer neuen Erfahrungen von den Silberzellen ablehnen. Handelt es sich doch bei dieser Theorie um eine solche biologischer Art und es wäre sehr wohl möglich, daß ein extracellulärer Spirochätenabbau zu solchen Stoffen führt, die entweder rein flüssig sind und sich deshalb unserem morphologischen Nachweis entziehen oder, wenn auch in fester Form, so doch nicht als argyrophile Teilchen erscheinen und deshalb wiederum mit unseren Methoden nicht aufgefunden werden können.

Was wir sehen, ist jedenfalls ein zu allen sonstigen Stadien der Syphilis, mit Ausnahme des tertiären, analoges Verhalten des cellulären Abwehrapparates im Paralysehirn, eine Feststellung, die allen Theorien von biologischen Zwischengliedern bei der Entstehung paralytischer Veränderungen weiteren Boden entzieht. Wären körperfremde oder gar körpereigene *toxische* Stoffe wirksame Vermittlungsphasen im Werdegang paralytischer Gewebsveränderungen, so stehen sie jetzt jedenfalls ohne jede tatsächliche Begründung da.

Wir haben oben schon vom Parallelismus zwischen Verteilung der Silberzellen und derjenigen der Spirochäten in der Hirnrinde gesprochen; wir haben insbesondere darauf hingewiesen, daß im Markweiß schlechtere Existenzbedingungen für die Spirochäten vorhanden sein müssen und daß es deshalb zu einem Untergang und einem phagocytären Abbau derselben im Mark kommt. Wir haben ferner bei unseren Untersuchungen malaria- und recurrensbehandelter Paralysefälle beobachten können, daß offenbar die Therapie zu einem raschen und starken Zerfall von Spirochäten an den von ihnen bevorzugten Ansiedlungsorten in der Hirnrinde führt und daß daneben aber auch ein Abwanderungsversuch der Spirochäten insofern erkennbar wird, als auch die der Rinde anliegenden Markschichten stärkere adventitielle Infiltratbildungen und starke Silberzellenbildung bis ins tiefere Mark aufwiesen.

Ein in dieser Hinsicht besonders lehrreicher Fall von Paralyse konnte von mir bereits 1923 untersucht werden¹, der infolge einer Salvarsandermatitis starb und bei dem große Stellen der Hirnrinde keinen paralytisch-infiltrativen Prozeß mehr aufwiesen, während die unter solchen Rindenteilen gelegenen Hirnmarkgebiete auffällig starke Gefäßinfiltrate zeigten. Bemerkenswerterweise verhielt sich die Hämosiderinreaktion in den adventitiellen Scheiden genau so. JAHNEL bemerkt mit Recht hierzu², daß in diesem Fall eine Komplikation in Form der Arsenobenzolschädigung vorliege. Seinen Einwand, daß entsprechend der auch sonst bei Salvarsanvergiftung nachweisbaren Lokalisationsprädisposition im Hirnmark die Hauptmasse der Veränderungen durch die Salvarsanschädigung entstanden sei und damit der von mir berichtete Fall als Beispiel einer Lokalisation des paralytischen Prozesses in der Marksubstanz „nicht ohne Einschränkung“ zu verwerten sei, kann ich aber nicht gelten lassen. Denn gerade die für Salvarsanintoxikationen typischen Hirnveränderungen, die Blutungen in Form der Hirnpurpura im Hirnmark und andere toxische Gefäßveränderungen fehlten in meinem Fall. Ich selbst habe Salvarsantodesfälle mit Blutungen im Hirn wie überdies auch das Zentralnervensystem salvarsanvergifteter Kaninchen unter-

¹ STEINER: 50. Jahresversammlung der südwestdeutschen Psychiater in Würzburg, Arch. f. Psychiatr. 83, H. 1 (1928), ebenda 87, H. 1 (1929), Abb. 1—4a, Abb. 12.

² JAHNEL: Monographie über die pathologische Anatomie der progressiven Paralyse in BUMKE: Handbuch der Geisteskrankheiten, S. 466.

suchen, aber in solchen Hirnen nie adventitielle Lymphocyteninfiltrate, sondern immer nur Blutungen in Ring- und anderer Form beobachten können. Aber selbst wenn man die Berechtigung des JAHNELSchen Einwandes zunächst zugeben wollte, so müßte sie, ganz abgesehen von dem histotopographischen Parallelismus zwischen adventitieller Eisenreaktion und lymphocytärer Infiltratbildung in den Hirnmarkgefäßen aus dem Grunde völlig abgelehnt werden, weil mit Hilfe des Silberzellennachweises gezeigt werden kann, daß die Hirnrinde keine Silberzellen mehr aufwies, während das Mark diese Zellen herdförmig in oft dichter Anordnung darbot. Und nach sehr langem Suchen konnten extracellulär liegende, noch ganz wohlherhaltene Spirochäten *im Mark*, wenn auch ausnehmend selten, gefunden werden, in der Rinde dagegen nirgends. Hier handelt es sich also um eine eigentümliche Abwanderung des spirochätenbedingten Krankheitsprozesses ins Mark und wir dürfen wohl annehmen, daß es sich hierbei um einen durch die Salvarsanbehandlung und die Dermatitis eingeleiteten Heilungs- und Reinigungsprozeß der Hirnrinde gehandelt hat, der durch den Tod unterbrochen wurde. Soweit hat er aber geführt, daß eine Tiefenwanderung der Spirochäten von der Hirnrinde weg nach dem Mark zu stattgefunden hat,

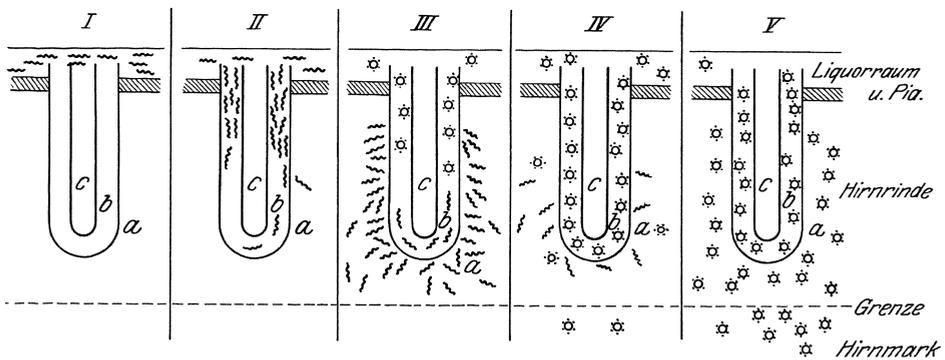


Abb. 9. Schematische Darstellung der Phasen der Spirochätenwanderung. I Meningealspiröchätose. II Intraadventitielle Wanderung. III Periadventitielles Auftreten. IV Ausbreitung im Parenchym. V Parasitenfreies Endstadium. Zeichenerklärung: *ab* adventitieller Lymphraum, *c* Blutgefäßlumen, ⊗ extracellulärer Parasit, ⊛ intracellulärer Untergang.

wobei infolge der an und für sich ungünstigeren Existenzbedingungen der Spirochäten im Markweiß („Leukechthrie“) ein Untergang auch der letzten Restparasiten stattfinden muß. Bemerkenswert ist, daß ganz neuerdings Kufs¹ uns ankündigt, er werde über die hochgradige Reinigung des paralytischen „Rindengraues nach ausgedehnter Salvarsandermatitis und Erysipelas migrans“ an anderer Stelle berichten.

Zusammenfassend können wir unter Zuhilfenahme der Silberzellendarstellung folgende Phasen der Spirochätenwanderung beim paralytischen Prozeß aufstellen, wozu vielleicht eine allerdings bis jetzt noch nicht sicher erweisbare autochthone Teilung und Fortpflanzung der Erreger innerhalb gewisser Generationszentren in der Hirnrinde hinzutritt (vgl. das obenstehende Schema Abb. 9).

1. Meningen.
2. Eindringen der Erreger in die Hirnrinde von den Meningen aus, vor allem mit Hilfe präformierter Wege, nämlich in den adventitiellen Lymphräumen der aus der Pia eintretenden Blutgefäße.
3. Wanderung im adventitiellen Lymphraum der Blutgefäße nach der Tiefe zu.
4. Übergang der Erreger aus dem intraadventitiellen in das periadventitielle Anschoppungsstadium.
5. Unbeschränkte Wanderung im Rindengrau mit der Tendenz zu lokalisierten Wanderungshemmungen, besonders an der Oberfläche der Ganglienzellen

¹ Kufs: Arch. f. Psychiatr. 90, H. 4, 583 (1930).

6. Starke Wanderungshemmung an der Rindenmarkgrenze bzw. Grau-Weißgrenze.

7. Unter bestimmten Verhältnissen Abwanderung ins Markweiß und Untergang der eingewanderten und hier besonders daseinsgefährdeten Spirochäten.

Wenn wir Wanderungsrichtungen der Krankheitserreger und Wanderungshemmungen derselben mit einiger Wahrscheinlichkeit feststellen konnten, wenn wir die Untergangserscheinungen der Krankheitskeime und ihre Verteilung im nervösen Gewebe näher kennen gelernt haben, so müssen wir schließlich nach den Beziehungen dieser Ergebnisse zum klinischen Verhalten fragen.

Bisher war man geneigt, die *paralytischen Anfälle* mit dem Untergang der Erreger in Beziehung zu setzen. Dies ist aber wohl insofern nicht richtig, als in *allen paralytischen* Gehirnen, wie wir aus dem Silberzellenbefund entnehmen können, stellenweise Parasiten zerfallen. Auch müßten ja dann, wenn dieser Parasitenzerfall besonders umfangreich ist und besonders rasch vor sich geht, wie wir es bei der Infektionsbehandlung der progressiven Paralyse aus dem Studium der parasitologischen Befunde entnehmen, Anfälle viel häufiger auftreten, als wir sie zu sehen gewohnt sind. Ich kann mich aber doch des Eindrucks nicht erwehren, daß gerade bei den erfolgreich ausgehenden Malaria- und Recurrensbehandlungen im Anschluß an die fieberhafte Infektionskrankheit apoplektiforme oder epileptiforme paralytische Anfälle nicht selten und vor allem als *einmaliges Ereignis* beobachtet werden können. Vielleicht spielt nicht nur der Grad des Spirochätenzerfalls, sondern auch die Schnelligkeit desselben beim Zustandekommen der paralytischen Anfälle eine Rolle und damit liegen Bedingungen vor, die wir im anatomisch-parasitologischen Bild kaum zu erfassen in der Lage sind.

Die Spirochätenansiedlungen im Gewebe und der Untergang der Krankheitskeime geht außerhalb der Ganglienzellen vor sich. Wir dürfen auch annehmen, daß die Markscheiden und die Achsenzylinder von einem direkten Angriff der Parasiten und von einer Ansiedlung derselben in ihnen verschont bleiben. Trotz dieser Schonung des eigentlichen nervösen Gewebes haben wir die schweren akuten psychotischen Symptome der Paralytiker. Wie ist dies zu erklären? Doch wohl nur damit, daß wir im Rindengrau, in dem sich der Krankheitsprozeß ja vorzugsweise abspielt, eine gewaltige Betriebsstörung annehmen. Daß eine solche Betriebsstörung zunächst ohne nachweisbare Schädigung an den nervösen Elementen sich vollzieht, dürfen wir wohl aus der Analogie mit manchen anderen schweren organischen Krankheitsprozessen entnehmen, die ebenfalls ohne erkennbaren anatomischen Befund verlaufen. Zweifellos wird die Anwesenheit der lebhaft eigenbeweglichen Parasiten im Gehirn eine solche Unordnung in die feineren und feinsten axonalen und neurofibrillären Verbindungen bringen, daß schon allein durch sie die klinisch zum Vorschein kommende Alteration des psychischen Ablaufs gedeutet werden kann. Dabei gebe ich unumwunden zu, daß die technischen Möglichkeiten der histopathologischen Forschung noch nicht ausreichen, um feinere und feinste morphologische Schädigungen an Ganglienzellen, Markscheiden und Achsenzylindern darzustellen und deshalb mit bisher noch nicht nachweisbaren feinsten Veränderungen an den genannten nervösen Elementen gerechnet werden muß.

Die parasitologischen Befunde erleichtern es uns jedoch, die *Rückbildung* auch sehr schwerer klinischer Erscheinungen zu verstehen, sobald es nur der

Therapie gelungen ist, die Erreger im Gehirn abzutöten. Ist die histologische Gewebsdestruktion noch nicht sehr weit fortgeschritten, so können wir infolge des Unterganges der Parasiten und der raschen Reinigung des Gewebes von ihnen mit einer Rückbildung von Gewebsschädigungen rechnen und im Anschluß daran mit einer klinischen Remission und Restitution.

Eine auffällige klinische Erscheinung ist die in vielen Fällen vorhandene eigentümliche Euphorie der Paralytiker, sei es, daß sie lediglich in dem gehobenen Gesundheits- und Kraftgefühl der Kranken besteht oder in einem bis zum manischen Zustand gesteigerten Glücksgefühl sich äußert. Es wäre außerordentlich verfrüht, irgendwelche Erklärungen für die Entstehung dieser Euphorie zu geben. Man könnte hier etwa an eine topische Bevorzugung bestimmter Hirnrindengebiete, etwa des Stirnhirns, in ähnlichem Sinn wie bei manchen klinischen Erscheinungen im Verlauf einer Stirnhirngeschwulst denken oder aber sich vorstellen, daß der Zerfall und der Untergang der Spirochäten eine erhebliche Überschwemmung der Hirnrinde mit toxisch wirkenden Giftstoffen erzeugt, die dann wiederum zu der Euphorie Anlaß gäbe. Wir wollen vermeiden, solche Hypothesen zu bilden und uns darüber klar sein, daß irgendwelche Anhaltspunkte weder für das Zustandekommen euphorischer und manisch-expansiver noch für ein solches hypochondrischer, depressiver und paranoider Grundstimmungen der Paralytiker in unseren parasitologischen und histologischen Befunden gegeben sind. Dasselbe gilt auch für die Umwandlung des klinischen Bildes etwa aus einer manisch-exaltierten in eine ängstlich-paranoisch-halluzinatorische Phase.

Die Wanderungen der Krankheitserreger im Gehirn des Paralytikers legen uns die Frage nahe, ob nicht im Verlauf des Leidens Stadien sichtbar werden, die mit den zeitlichen und örtlichen Gegebenheiten der Wanderungsrichtung der Parasiten in Verbindung gebracht werden könnten. Wir dürfen doch wohl annehmen, daß von einem gewissen Zeitpunkt ab die Einwanderung der Krankheitserreger von den Meningen her in die Hirnrinde hinein erfolgt. Ließe sich dann nicht vielleicht vermuten, daß das sogenannte pseudo-neurasthenische erste Stadium der Paralyse in diesen Zeitpunkt des Einwanderns der Krankheitserreger in die oberste Hirnrinde fiel? Wir könnten uns dies so vorstellen, daß eine Ausbreitung der Spirochäten zunächst nur in den obersten Hirnrindenschichten, und auch da vielleicht nur intraadventitiell, noch nicht zu dem ausgesprochenen psychotischen Bild der Paralyse führe, sondern zu der eben genannten pseudoneurasthenischen Erscheinungsweise, während erst bei der Fortsetzung des Wanderungsprozesses der Erreger in die tieferen Rindenschichten hinein, etwa von der 2. oder 3. bis zur 5. die klinisch schweren Krankheitserscheinungen auftreten. Einer solchen Annahme steht aber entgegen, daß nach unseren parasitologischen Beobachtungen die Einwanderung der Krankheitserreger von den Meningen her sicher nicht an allen Rindenstellen gleichmäßig und gleichzeitig erfolgt. Hier liegen sicher große Verschiedenheiten des Einwanderungsvorgangs, auch im selben Hirn, vor, so daß wir zur Zeit noch keinerlei Beziehungen zwischen den klinischen und den parasitologischen Phasen herstellen können.

Daß eine Einwanderung der Parasiten von den Meningen her einsetzt, ist ja gewiß recht wahrscheinlich, unmittelbar beobachtet ist sie aber nicht, sondern nur erschlossen. Setzen wir diese Einwanderung als richtig voraus, so entsteht die Frage, wie lange vor Ausbruch der Paralyse die Spirochäten in den Meningen

ansässig waren. Wir wissen ja, daß im frühen Sekundärstadium der Syphilis schon Syphilisspirochäten im Liquor auftreten. Daß sie hier sehr lange Zeit persistieren können, ist wohl auch in hohem Grade wahrscheinlich. So kommen wir also zur Annahme einer recht langen Verweildauer der Spirochäten in den Meningen bzw. im Liquor und wir verstehen nicht recht, warum nun erst von einem bestimmten Zeitpunkt ab die exzessive Spirochätenwucherung in den Meningen einsetzt, auf die dann der Zeitpunkt folgt, wo den Spirochäten der Aufenthalt im Liquor bzw. in den Meningen verleidet wird und was die Parasiten veranlaßt, in die Hirnrinde einzuwandern. Manche klinischen Erscheinungen in den allerersten Anfängen der Paralyse lassen eine besonders erhebliche Beteiligung der Meningen am Krankheitsprozeß vermuten, insbesondere die gelegentlich in diesem Zeitpunkt zu beobachtenden starken Kopfschmerzen. Auch wissen wir ja, daß erhebliche Liquorveränderungen im Sinne einer entzündlichen Reizung des Liquors dem Ausbruch der Paralyse recht lange Zeit vorangehen können. Daß der durch die besonders häufige Anwesenheit von Silberzellen in den Meningen nachweisbaren Meningealspirochätose eine wesentliche Bedeutung für die Pathogenese der progressiven Paralyse zukommt, ist wahrscheinlich, aber auch noch nicht sicher bewiesen. Jedenfalls dürfen wir aber eine besonders häufige Anwesenheit der Syphilisspirochäten in den Meningen und im Liquor annehmen, eine Anwesenheit, die offenbar der der Erreger in der Hirnrinde vorangeht. Damit wird aber die Wahrscheinlichkeit einer pathogenetischen Bedeutung der Meningealspirochätose beträchtlich erhöht.

Ganz besondere Schwierigkeiten entstehen, wenn wir unsere bisherigen Kenntnisse vom Verhalten der Parasiten im Gewebe zur Erklärung der tabischen Erscheinungen und der Opticusatrophie heranziehen wollen. Wir haben ja betont, daß gerade in der grauen Substanz verhältnismäßig günstige Bedingungen für die Erregerexistenz vorzuliegen scheinen, oder daß wenigstens die Daseinsbedingungen des Erregers in der weißen Substanz besonders ungünstig sind. Bei der *Tabes dorsalis* müssen wir aber eine bevorzugte Schädigung der weißen Substanz annehmen. Hier liegen zweifellos noch Bedingungen vor, die in einem gewissen Gegensatz zu unseren bisherigen Beobachtungen des Verhaltens der Erreger zu stehen scheinen. Nur durch weitere Erforschung des Verhaltens der Krankheitskeime bei der *Tabes dorsalis* unter Benützung der Silberzellendarstellung wird eine weitere Aufklärung möglich sein.

Die spontanen Remissionen im Verlauf der Paralyse finden zwanglos ihre Erklärung darin, daß die Erreger spontan, d. h. aus ihnen eigentümlichen Bedingungen heraus zugrunde gehen, wobei einzelne Exemplare übrigbleiben, aus denen sich dann wieder eine neue große Generation von Keimen entwickelt. Damit kommt es wieder zu einem Schub des Leidens. *Wo* die bei der Vernichtung der früheren Krankheitskeime übriggebliebenen Erreger verweilen und *wie lange* es dauert, bis sie von dem ihnen drohenden Vernichtungsschlag sich bis zur Fähigkeit erneuter Fortpflanzung erholt haben, wissen wir nicht und werden es wohl auch nicht mehr erfahren, da die heutige Infektionstherapie in der Lage ist, eine totale Vernichtung sämtlicher Krankheitskeime zu erreichen oder wenigstens die natürliche Existenzgrundlage der Erreger im Gewebe wesentlich zu modifizieren. Wir dürfen aus unseren Untersuchungen über die Silberzellaussaat und den Spirochätenuntergang bei den malaria- und recurrensgeimpften Paralytikern schließen, daß in vielen Fällen eine restlose Reinigung des Gewebes

von den Spirochäten stattfindet. Sie allein bedingt die klinische Besserung und schließliche Heilung der Paralyse. Bei diesem Reinigungsvorgang handelt es sich nicht um ein *Inaktivwerden von Spirochäten*, um eine *latente Persistenz* derselben, sondern um ihren Untergang und ihre endgültige Vernichtung. Freilich dürfen wir wohl nicht in allen behandelten Fällen, gewiß aber in denjenigen, in denen der Untergang *aller* Krankheitskeime erreicht ist, die Unmöglichkeit des Wiederauflebens des Krankheitsprozesses annehmen.

Unser letztes Ziel ist die Aufklärung des pathogenetischen Vorgangs einer Krankheit mit der Aussicht, günstigere Bedingungen für die Heilbestrebungen zu schaffen. Bei der progressiven Paralyse hinkt die Aufklärung der Pathogenese dem empirisch gewonnenen Heilerfolg nach. Trotzdem sollten wir es uns nicht verdrießen lassen, auch weiterhin eine Vertiefung unserer Einsicht in die Pathogenese dieses Leidens zu versuchen. Auch die Aufklärung der Wirkungsweise unserer Heilverfahren gehört ja mit zu dieser pathogenetischen Forschung. Eines ist aber dabei besonders wichtig: Der *Vergleich* klinisch-symptomatologisch und in ihrer Verlaufsrichtung bis ins einzelne hinein gut durchgearbeiteter Krankheitsfälle mit den histologischen und parasitologischen Befunden.

B. Spirochäten und Silberzellen bei atypischen Paralysen.

An atypischen histologischen Befunden haben wir das Vorkommen des Status spongiosus in der Hirnrinde, bzw. in einzelnen Schichten derselben, und an anderen Stellen des Paralytikerhirns zu verzeichnen (LISSAUER, FISCHER, BIELSCHOWSKY, KÖPPEN, BORDA, PROBST, STRÄUSSLER und KOSKINAS), wir kennen die sog. kolloid-hyaline Degeneration (MIGNON und MARCHAND, WITTE, SIOLI, C. SCHRÖDER, DÜRCK, LÖWENBERG, STRÄUSSLER und KOSKINAS, KUFES) zum Teil mit dem Status spongiosus als Endresultat des Prozesses verknüpft, wir kennen die miliaren, nicht-gummösen Nekrosen und Abscesse, die schon NISSL zuerst gesehen und nach ihm STRÄUSSLER als erster beschrieben hat (später HAUPTMANN, HERSCHMANN, SCHOB, bei DÜRCK sowie bei STRÄUSSLER und KOSKINAS in Kombination mit kolloid-hyaliner Degeneration). Bei den langsam verlaufenden Paralysen, bei den Spontan- und den therapeutischen Remissionen finden wir gegenüber der gewöhnlichen Paralyse atypische Befunde, die vor allem in einer Veränderung der Infiltrate sowohl nach Art der Infiltrationszellen, wie nach ihrer Stärke bestehen; statt Plasmazellen mehr Lymphocyten (STRÄUSSLER), Rückbildung der Infiltrationen, Auswanderung der Infiltratzellen aus den Lymphscheiden ins Gewebe hinein, zeigen die Neigung zur Ausheilung an. Bei den therapeutischen Remissionen vermissen wir daneben noch frische proliferative Neurogliaveränderungen und frische degenerative Erscheinungen an der nervösen Substanz. Endlich sei hier auch auf die SPIELMEYERSchen imperfekten Paralysefälle mit spärlichen Infiltrationen in den Meningen und an den einstrahlenden Gefäßen, mit endarteriitischen Wucherungen und mehr oder weniger diffusen Ausfällen nervöser Substanz hingewiesen. Mag es bei diesen Fällen schon recht schwierig, in manchen Fällen unmöglich sein, zu einer sicheren Differentialdiagnose zwischen Hirnsyphilis und progressiver Paralyse zu kommen, so besitzen wir andererseits Erfahrungen, die uns mit Sicherheit Kombinationen von progressiver Paralyse mit anderen syphilitischen Prozessen innerhalb des Zentralnervensystems beweisen. Solche Kombinationen gehören, an ihrer

Häufigkeit gemessen, zweifellos auch zu den Atypien. Es handelt sich hier um die Verbindung von progressiver Paralyse mit größeren Gummen und miliaren gummösen Prozessen (JAKOB, STRÄUSSLER sogar bei einem Fall juveniler Paralyse, JAHNEL, KUFS), die Kombination mit endarteriitischen Vorgängen nach Art der HEUBNERSCHEN Endarteriitis, wie auch im Sinne der NISSLSCHEN Endarteriitis der kleinen Hirngefäße. Endlich kennen wir noch eine Gruppe von topischen Atypien schon seit LISSAUERS Forschungen mit der von ihm nachgewiesenen ungewöhnlichen Verteilung des paralytischen Prozesses, wir wissen insbesondere, daß der Thalamus opticus nicht nur sekundär, sondern auch primär am paralytischen Prozeß stärker beteiligt sein kann, wir nennen die Erfahrungen von CÉCILE und OSKAR VOGT, wonach bei zwei Paralysen mit choreatischen Erscheinungen ein Schwund im Striatum ähnlich wie bei der HUNTINGTONSCHEN Chorea zu verzeichnen war. In einzelnen Fällen ist eine auffallend starke Beteiligung des Kleinhirns nachweisbar (RAECKE, STRÄUSSLER). Selbst in tieferen Hirnteilen kann, wie FÜNFELD angibt, eine besondere Akzentuation des paralytischen Prozesses vorliegen.

Außer den bisher genannten Atypien ließen sich noch einige Sonderbefunde nennen, so z. B. die Wucherungen des adventitiellen Bindegewebes, das Gliastroauchwerk, das Auftreten von Füllkörperchen, wie ich es in einem Fall sehr akuter Paralyse beobachten konnte, der Nachweis von zwei- oder mehrkernigen Purkinjezellen, besonders bei der Paralyse der kongenital-syphilitischen, sowie die kugeligen Anschwellungen an den Fortsätzen der Purkinjezellen bei dieser Form (STRÄUSSLER) und sichere Entwicklungshemmungen anderer Art, die Ammonshornsklerose, die SPIELMEYER genauer erforscht hat und bei der nach den Untersuchungen seiner Mitarbeiter METZ und NEUBÜRGER Kreislaufstörungen ursächlich in Betracht kommen. Ganz neuerdings werden von SPIELMEYER gewisse Veränderungen in der paralytischen Großhirnrinde in Form umschriebener Verödungen und Sklerosen ebenfalls auf zentrale Kreislaufstörungen bezogen, wobei mir der Hinweis gestattet sei, daß schon 1912 ALZHEIMER in seinem Referat davon spricht, man könne, „allerdings nur als Ausnahme von der Regel“ auch bei der Paralyse nervöse Ausfälle in herdförmiger Anordnung beobachten, die von Gefäßveränderungen abhängig seien.

Wegen ihrer Häufigkeit lassen sich die herdförmigen Markscheidenausfälle, die unzweifelhaft mit entsprechenden Herden bei der multiplen Sklerose Ähnlichkeit haben, nicht den Atypien zurechnen. Über sie wird in einem besonderen Kapitel zu berichten sein.

Von atypischen Paralysen konnte ich an meinem Material bisher zwei Fälle mit gehäuften miliaren Gummen, einen Fall mit größeren alten Gummen, mehrere Fälle von spongiösem Schichtenschwund, sowie zwei Fälle mit kolloid-hyaliner Degeneration auch unter Zuhilfenahme der neuen Methode untersuchen.

Bei den mit miliaren Gummen kombinierten Paralysen ist es in beiden Fällen gelungen, seltene, aber typische Pallidae in den mit Silberzellen übersäten äußeren Randschichten von miliaren Gummen nachzuweisen. Im Innern der gummösen Bildung finden sich Riesenzellen, die keinerlei argyrophilen Inhalt haben. Im übrigen Gehirn zeigt sich der typische Silberzellenbefund, wie er bei Paralyse die Regel ist, nämlich in den adventitiellen Infiltraten und im rein nervösen Gewebe. Dabei fiel mir auf, daß die Silberzellenbildung sich viel mehr auf den adventitiellen Raum beschränkte, als sonst bei Paralyse. Wohl fanden sich

Silberzellenherdchen im Parenchym; sie waren aber zweifellos seltener als bei der gewöhnlichen Paralyse. Besonders stark war die Silberzellenbildung dagegen in den vielschichtigen, mit dichtesten cellulären Infiltrationen besetzten adventitiellen Lymphräumen.

Spirochäten fanden sich außerhalb des Bereichs der miliaren Gummen bemerkenswerterweise überhaupt nur vereinzelt, auch im nervösen Gewebe, gewöhnlich kamen sie mit Silberzellen gemischt vor. In dem einen meiner beiden Fälle war der Tod während der Malariabehandlung erfolgt, der andere war unbehandelt. Von wesentlicher Bedeutung scheint mir, daß die miliaren Gummen selten Spirochäten und massenhaft Silberzellen enthalten. Bisher ist der Nachweis von Spirochäten in den miliaren Gummen bei Paralyse nicht geglückt; so hat STRÄUSSLER keine Spirochäten gefunden und auch HERMEL, der über eine Reihe solcher Fälle aus dem JAKOBSEN Institut berichtet, mußte sein Suchen als ergebnislos bezeichnen; dagegen habe ich selbst in meinen beiden Fällen in der Randzone der miliaren Gummen seltene, aber typische Pallidae gefunden. Die Anhäufung der Silberzellen in der Randzone der gummösen Bildungen weist auf einen raschen Zerfall massenhaft früher vorhandener Spirochäten hin. Offenbar läßt sich die Bildung solcher miliarer syphilitischer Prozesse nicht auf eine von vornherein vorliegende Spirochätenarmut derartiger Herdstellen zurückführen. Hier müssen andere Bedingungen maßgebend sein, in die wir bisher noch keinen Einblick gewinnen konnten. Ich halte es auch für verfrüht, die günstigere oder ungünstigere Abwehrbereitschaft des Gewebes zur Erklärung der Verschiedenheit der Gewebsreaktionen an nahe benachbarten Stellen heranzuziehen, wie ich überdies auch den BERGELschen Erklärungsversuch gummöser Bildungen — als Reaktionsprodukt gegen die vielleicht nucleineiweißhaltigen inneren Kernsubstanzen der Spirochäten, während die Lymphocytenreaktion eine solche gegen die lipoiden Hüllen der Spirochäten sein soll — für unzutreffend halte. Festzustehen scheint mir jedenfalls, daß in den miliaren gummösen Bildungen ein besonders ausgedehnter Spirochätenzerfall stattfindet; denn nur so können wir die überaus große Zahl der noch Spirochätenrümpfer enthaltenden Silberzellen erklären, die wohl vorwiegend als Lymphocyten angesehen werden müssen. Nicht ohne Interesse ist ein Vergleich der nach dem BIELSCHOWSKY-MARESCH- oder ACHUCARROschen Verfahren hergestellten, die miliaren Gummen enthaltenden Schnitte mit solchen, an denen mein Gefrierschnittversilberungsverfahren angewandt wurde. Die Gitterfasern kommen bei der Behandlung nach Achucarro sehr anschaulich zur Darstellung, die Inhalte der Silberzellen dagegen nicht. Bildungszentren der Gitterfasern sind Zellen mit länglichen Kernen, die Kerne der Lymphocyten sind wohl deutlich dargestellt, zeigen aber nirgends einen Zusammenhang mit den Gitterfasern.

Bei den Fällen mit kolloider Degeneration, die in dem einen Fall hauptsächlich im Corpus striatum, gelegentlich allerdings auch in der Rinde sich vorfand (juvenile Paralyse, Fall Orth), konnten keinerlei Silberzellen mehr nachgewiesen werden. Auch Spirochäten fehlten völlig. Es handelte sich dabei um einen schon lange dauernden Endzustand eines paralytisch verblödeten Mädchens. Im anderen Fall war die kolloide Degeneration bisher in der Rinde des Hinterhauptes in den tieferen Rindenschichten eigentümlich laminär und vasculär verteilt; auch an diesen Stellen konnten keine Silberzellen aufgefunden werden, während in den vorderen Teilen desselben Gehirns miliare Gummen und

Silberzellen vorkamen. Es ist dies der eine Fall, der oben bereits als Kombinationsform von Paralyse (Fall EHRLE) mit miliaren Gummen erwähnt ist. Betont muß werden, daß der kolloiden Substanz eine gewisse stärkere Argyrophilie zukommt, die aber die Übersicht über die Schnitte in keiner Weise stört und auch den Nachweis von extracellulären Spirochäten und intracellulären Spirochätenrümpfern durchaus gestatten würde.

Eines Wortes bedarf noch der spongiöse Schichtenschwund. Hier gelang es in einem Fall (Frieda Eckert) in den Rindenschichten markwärts vom spongiösen Schwund gelegentlich enorme Spirochätenansammlungen nachzuweisen; gelegentlich fanden sich über solchen massiven Spirochätensiedlungen, oberflächenwärts gelegen, zahlreichere wohl erhaltene Spirochäten in den Balken des spongiös zerklüfteten Gewebes. Die überwiegende Mehrzahl der Erreger lag aber zum Teil in recht großer Zahl diffus verteilt unterhalb der spongiös veränderten Schichten. Silberzellen fanden sich sowohl innerhalb des spongiösen Schwundes wie besonders in den oberen Schichten bis zur Hirnoberfläche, wo auch noch wenige gut erhaltene Pallidae extracellulär anzutreffen waren. In einem anderen Fall mit spongiösem Schichtenschwund (Heinz Fischer) konnten weder Spirochäten noch Silberzellen nachgewiesen werden. In einem weiteren Fall waren neben zahlreich vorhandenen Silberzellen nur wenige aber sehr lange, zum Teil schon in Degeneration befindliche Pallidae in der Rinde vorhanden (ESSLINGER, juvenile Paralyse). Jedesmal handelte es sich um sehr weit vorgeschrittene, schon lange dauernde, völlig verblödete Paralysen. In einem letzten Fall war auch ohne irgendwelche spezifische Behandlung oder Infektionstherapie die WASSERMANNSche Reaktion im Liquor negativ geworden.

Auch in den Fällen mit spongiösem Rindenschwund schwankt die Verbreitung der spongiösen Zerklüftung des Gewebes in ihrer Stärke und Ausdehnung über die Rindengirlande stark. An den Stellen, wo noch massive Spirochätenansammlungen sich finden, ist der spongiöse Schwund geringer oder fehlt ganz, oberflächenwärts von einem solchen Spirochätenherd zeigt sich allerdings die spongiöse Auflockerung, manchmal ist aber auch diese oberhalb der massiven Spirochätenverfilzung geringer. Vielleicht dürfen wir hieraus die Vermutung ableiten, daß die starke Spirochätenansiedlung noch jüngeren Datums ist, der spongiöse Schwund dagegen ein Zeichen der schon weiter zurückliegenden Einwirkung der Krankheitserreger auf das Gewebe. Dabei scheint mir die Pathogenese des spongiösen Schwundes auch unter Zuhilfenahme der parasitologischen Tatsachen noch nicht geklärt.

Der Abbau der argyrophilen Substanz in den Silberzellen vollzieht sich ziemlich rasch; schließlich können auch die Silberzellen nicht oder nur selten mehr nachgewiesen werden; auch bei einigen Fällen von spongiösem Rindenschwund haben wir ja ein solches Verhalten gefunden. Was aus den in Form der Silberzellen nachweisbaren Lymphocyten und Gliazellen schließlich wird, habe ich nicht feststellen können. Es ist dies eine Frage, die ja auch insofern schwer lösbar erscheinen muß, als wir nicht wissen, was bei dem Schwund der lymphocytären und plasmacellulären Infiltrate der paralytischen Hirnrinde aus den Lymphocyten und Plasmazellen wird. Wir sehen nur gelegentlich einen mit vermehrten Bindegewebsfasern ausgefüllten, recht zellarmen adventitiellen Raum und nehmen mit Recht an, daß in diesem Raum früher ein Zellreichtum von Lymphocyten und Plasmazellen vorgelegen hat. Was aber aus den früher

anwesenden Zellen geworden ist und in welcher Weise sie verschwinden, können wir bis jetzt nicht sagen.

C. Die Recurrensspirochätose¹.

Daß bei progressiver Paralyse die Meningealspirochätose und das Vorkommen der Syphilisspirochäten im oberflächennahen Rindengebiet, vor allem die hier von mir zum erstenmal festgestellte Form des Zusammenhangs meningealer Spirochätenansammlung mit intraadventitiellen Anschoppungen der Erreger in den von der Pia ausgehenden Gefäßen der Hirnrinde vielleicht das Vorstadium einer Invasion in die Rindentiefe bedeutet, haben wir als unsere Ansicht aufgestellt, obwohl uns die unmittelbare Beobachtung der Wandlungsvorgänge unmöglich ist und klinische Vergleichsdaten fehlen. Wir müssen uns aber auch nach Analogien bei anderen Spirochäteninfektionen umsehen. Hier steht uns die Recurrensinfektion der Paralytiker zur Verfügung, die infolge ihrer experimentellen Genese zeitlich klare Verhältnisse darbietet. Auch wissen wir, daß schon bald nach dem ersten Fieberanfall des künstlichen Recurrensfiebers Recurrensspirochäten gesetzmäßig im Liquor auftreten (PLAUT und STEINER). Später zeigten dann BUSCHKE und KROÓ bei der experimentellen Recurrensinfektion der Mäuse, daß die Recurrensspirochäten biologisch aus dem Gehirn der weißen Maus wieder herausgezüchtet werden konnten.

Ich selbst habe diese Feststellung für die weiße Ratte erweitern, ein Vorkommen der Spirochäten auch im Rückenmark, sowie im Kleinhirn der weißen Maus, im N. opticus (6 Optici von 3 Ratten) der Ratte auf einer Strecke peripher vom Chiasma bis nahe an den Eintritt des Nerven in die Augenhöhle in gemeinsamen Versuchen mit meinem Mitarbeiter SCHAUDER nachweisen können. Wie schon BUSCHKE und KROÓ betonten, handelt es sich hier um eine Persistenz der Erreger, die recht lange Zeit, auch noch zur Zeit der kräftigsten Immunwirkung des Blutes andauert. Morphologisch sind im Hirngewebe der Maus die Erreger ebenfalls von BUSCHKE und KROÓ nachgewiesen worden.

Über das Vorkommen der Recurrensspirochäten im Gehirn bei der experimentellen Recurrensinfektion des Menschen hat JAHNEL bereits 1926 berichtet. Von 8 untersuchten Fällen fanden sich 4mal Spirochäten, 2mal nur im biologischen Versuch (mit Groß- und Kleinhirnschubstanz), die 4 negativen Fälle konnten nur histologisch untersucht werden, hier war der Tod „in einem mehr oder weniger großen Zeitintervall nach Ablauf der Fieberanfälle erfolgt“. In den zwei während der akuten Phase der Rückfallfieberinfektion verstorbenen Fällen zeigten die Recurrenserreger „eine gewisse Ähnlichkeit“ ihrer Lagerung mit dem Syphiliserreger im Paralytikerhirn, sie fanden sich frei im nervösen Parenchym, manchmal in der Nachbarschaft von Gefäßen. Besonders betonen möchte ich, daß JAHNEL „eine eigenartige Prädilektion der Recurrenserreger für den obersten unmittelbar unter der Pia liegenden *glösen Randsaum der Hirnrinde*“ bei seinen beiden Fällen fand, so daß hierin eine Gesetzmäßigkeit erblickt werden könne. Eine gleiche Verteilung der Syphilisspirochäten im Paralytikerhirn werde nur selten und niemals in einer solch starken Ausprägung angetroffen. Auch in der Pia des Großhirns waren die Recurrensspirochäten in

¹ Anmerkung bei der Korrektur: Vor kurzem haben, wie früher JAHNEL und LUCKSCH [Med. Klin. 23, 2003 (1927)], BELEZKY und UMANSKAJA in 8 Fällen von Recurrenserkrankungen das Zentralnervensystem untersucht. 3 von den Fällen waren in der Diagnose unsicher, von den übrigen 5 Fällen waren in 3 in der grauen Substanz des Gehirns und am Boden des 4. Ventrikels Recurrensspirochäten aufgefunden worden (Fall 1, 2 und 5), außerdem auch in der Pia. Die Spirochäten fanden sich auch innerhalb von Zellen, sie umrahmten zuweilen die Zellen. Auch in den Hortegazellen konnten Spirochäten nachgewiesen werden. Im 5. Fall fanden sich die Recurrensspirochäten in der Molekularschicht und der Randglia mitunter nur bis zur ersten Schicht. Die Spirochäten dringen in das Zentralnervensystem durch die Gefäßwände, aber auch von der Pia aus durch die oberflächliche glöse Membran ein; sie verbreiten sich hier hauptsächlich ohne Beziehung zu den Gefäßen.

nicht geringer Anzahl vorhanden. In seiner ausführlichen Darstellung der pathologischen Anatomie der progressiven Paralyse im BUMKESCHEN Handbuch der Geisteskrankheiten kommt JAHNEL nochmals auf diese seine Ergebnisse bei der Recurrensinfektion der Paralytiker zurück und betont hier neben dem Vorkommen in den Meningen nochmals die fast elektive Bevölkerung des obersten Hirnrindensaumes durch die Recurrensprochäten. Er vertritt die Ansicht, es läge nahe, anzunehmen, das Eindringen der Recurrenserreger erfolge von der äußeren, vom Liquor umspielten Oberfläche des Zentralnervensystems aus.

Ich selbst habe in den letzten Jahren 5 Fälle von progressiver Paralyse, die dem Recurrensverfahren unterzogen worden waren, anatomisch untersuchen können, sie seien in tabellarischer Übersicht hier aufgeführt (außerdem einen früheren, in die Tabelle nicht aufgenommenen Fall).

Progressive Paralysen	Klinikaufenthalt	Recurrensimpftag	Recurrensdauer bis zum Tod
Ste	2. 1.—23. 2. 28	14. 2. 28	9 Tage
Lö	17. 7.—12. 8. 28	24. 7. 28	19 „
Gö.	8. 3.— 4. 6. 28	22. 3. 28	44 „
Hu	18. 8.—19. 10. 28	1. 9. 28	49 „
Schrei	17. 10. 27 — 7. 1. 28	5. 11. 27	63 „

In einem verhältnismäßig frühen Stadium der Recurrensinfektion, Fall Lö, 19 Tage nach der Impfung, fanden sich die Recurrensprochäten hauptsächlich und in großer Ansammlung in dem obersten *superfiziellen Gliaaum*, ganz ähnlich wie es schon von JAHNEL beschrieben ist. Interessant ist dabei die hier vornehmlich parallel zur Oberfläche angeordnete Stellung der Erreger, entsprechend dem Verlauf der Gliafasern an dieser Stelle. Auch in den *Meningen des Großhirns* und *des Kleinhirns* habe ich in diesem Fall Recurrensprochäten gefunden. Nicht unerwähnt darf auch ihr Vorkommen im *Plexus chorioideus* außerhalb der Blutbahn bleiben. Die Untersuchung mit meinem Gefrierschnittversilberungsverfahren bringt die Erreger sehr gut zur Anschauung. Von besonderem Wert ist dabei die gute topische Übersichtlichkeit. Das Verhalten großer Hirngebiete kann auf diese Weise rasch studiert werden. So konnte ich die *superfizielle Anordnung* der Recurrenserreger bisher nur an zwei Rindenstellen nachweisen, am Gyrus rectus und an der Grenze zwischen dem Gyrus callosomarginalis und der obersten Frontalwindung, beidemale also im Stirnhirn. An anderen Stellen fanden sich die Recurrensprochäten nicht mehr im *superfiziellen Rindensaum*, sondern schon in tieferen Schichten der Hirnrinde, sie sind an manchen Stellen, auch hier wieder vorwiegend in der Stirnhirnrinde, oft besonders zahlreich, liegen *aber immer vereinzelt, nie agglomeriert*, wie die Pallidae. Auf die zu Gefäßen benachbarte Lage der Recurrenskeime möchte ich bei der reichlichen Gefäßversorgung des Rindengraus keinen besonderen Wert legen. Sehr vereinzelt Exemplare habe ich auch unmittelbar unter dem Ependym, manchmal sogar noch zwischen Ependymzellen liegend, feststellen können. Ein solches Exemplar zeigte sich z. B. unter dem Ependym des Aquaedukts auf einem Querschnitt des oberen Endes der Brücke (siehe Abb. 4 in meiner Arbeit Z. Neur. 134, 570). Im Hirnmark habe ich die Parasiten ebenfalls einwandfrei nachweisen können; ebenso im Kleinhirn. Gewöhnlich treffen wir sie im Hirnmark nur dann an, wenn sie auch in der darüber liegenden tiefen Rinde anwesend sind; interessant

ist die vorwiegend zu der Richtung der Markfasern parallele Lagerung (ebenda Abb. 5a u. 5b, 571). Bei den in einem späteren Stadium der Recurrensinfektion verstorbenen Paralytikern habe ich zweimal die Erreger nur mehr im Rindparenchym, nie mehr im superfiziellen Rindensaum gefunden, die Intervalle dieser Fälle zwischen Infektion und Tod betragen 49 und 63 Tage. Bei dem am frühesten, 9 Tage nach der Infektion gestorbenen Fall habe ich keine Parasiten angetroffen, weder in der Blutbahn noch im Hirnparenchym, noch in den Meningen.

Besonderes Augenmerk richtete ich bei meinen Untersuchungen auf das Vorkommen der Erreger *innerhalb* der Blutbahn. Trotz emsigen Suchens habe ich aber nie einen Parasiten innerhalb der Blutbahn gefunden.

Wir dürfen demnach bei der Recurrensinfektion des Paralytikers bezüglich der Invasion der Erreger ins Zentralnervensystem 4 verschiedene Stadien unterscheiden: 1. Vorkommen in der Blutbahn, 2. Auftreten im Liquor, im Plexus chorioideus und in den Meningen, 3. gleichzeitig damit oder bald nachher Ansammlung im gliösen Rindensaum und wahrscheinlich auch Eindringen durch die Ependymschichten, Einwanderung in die Rinde und ins Parenchym überhaupt, 4. Weiterwanderung in der Rinde im Sinne eines Fortschreitens auch in die tieferen Rindenschichten, ja selbst ins Mark.

Die Ansammlung und Häufung der Erreger im superfiziellen Randsaum der Hirnoberfläche weist, wie wir als höchstwahrscheinlich annehmen möchten, auf eine Wanderungshemmung der Recurrensprotoplasten hin. Wodurch diese zustande kommt, ist völlig unklar. Es könnte sich um eine für die Parasiten schwierige Überwindung mechanischer Hindernisse handeln, wie sie durch den dichten Gewebefilz an der Hirnoberfläche dargestellt werden, aber auch sonstige biologische Verhältnisse der Grenzmembranen könnten dabei eine Rolle spielen. Die vorzugsweise der Oberfläche parallele Stellung der Parasiten im gliösen Rindensaum scheint mir ein weiteres Zeichen dafür, daß es hier Hindernisse zu überwinden gilt. Die Weiterwanderung der Erreger mag wohl am leichtesten in einer der Faserrichtung parallelen Linie vor sich gehen, für die Überwindung der superfiziellen Gliabariere scheint diese Änderung der Wanderungsrichtung der Parasiten für ihr Eindringen ins Parenchym vorteilhaft. Man könnte den Einwand machen, daß infolge Weiterlebens der Mikroben nach dem Tode ihres Wirtes noch ein Einwandern der Erreger aus den Meningen in die superfizielle Gliaschicht stattfände. Ich kann diesen Einwand nicht völlig entkräften, möchte aber darauf hinweisen, daß ja außer mir auch JAHNEL in zwei Fällen diese eigentümliche Anreicherung der Recurrensprotoplasten im Hirnrindensaum feststellen konnte. Wir werden späterhin noch auf weitere Beweise für die *intravitale Anreicherung* der gliösen Grenzschicht mit Recurrensprotoplasten zu sprechen kommen.

Sehr wahrscheinlich findet somit eine Einwanderung der Recurrensprotoplasten ins Hirnparenchym von den Meningen bzw. vom Ependym aus statt und es erhebt sich damit die Frage, warum denn von den Erregern nicht der nähere Weg der Auswanderung aus der Blutbahn ins Hirnparenchym hinein gewählt wird. An irgend einer Stelle und zu irgend einer Zeit müssen ja die Mikroben aus der Blutbahn überhaupt auswandern, um in den Liquor zu kommen. Wir können das Auftreten der Erreger im Liquorraum uns ja wohl kaum anders vorstellen, als daß sie aus den Blutgefäßen des Plexus chorioideus oder aus

meningealen Blutgefäßen ausgewandert sind. Warum sollten die Recurrens-spirochäten dann nicht in der Lage sein, in entsprechender Weise aus den im Hirnparenchym selbst liegenden Blutgefäßen auszuwandern? Vielleicht sind beide Wege der Einwanderung ins Hirngewebe, der aus dem Liquorraum und der aus der Blutbahn der im Hirn selbst befindlichen Blutgefäße möglich, der aus dem Liquorraum steht jedenfalls morphologisch fest.

Das Verhalten der wandernden Recurrenserreger ist nunmehr etwas aufgeklärt: Bald nach ihrem Auftreten in den Meningen und noch gleichzeitig mit ihm findet auch eine Besiedlung des Hirnparenchyms statt, ferner müssen wir im obersten Gliaaum der Hirnrinde eine gewisse Wanderungshemmung vermuten, die zu einer Anreicherung der Erreger an dieser Stelle führt und schließlich ist in späteren Stadien der Infektion eine Persistenz lediglich in tieferen Rindenschichten und im darunterliegenden Mark nachzuweisen, bis ganz zum Schluß auch die letzten Restparasiten hier verschwinden.

Wir finden also bei der zu therapeutischen Zwecken vorgenommenen Recurrensinfektion des Paralytikers einen eigentümlichen Wanderungsvorgang der Recurrenserreger im Hirn. Wir halten uns für berechtigt, ihn in eine gewisse Analogie zu dem von uns angenommenen Wanderungsvorgang der Syphilis-spirochäten im Paralysehirn zu setzen, da wir ja schon aus der Untersuchung großer Übersichtsschnitte Anhaltspunkte für ähnliche Wanderungsvorgänge der Pallida gewonnen haben. Wir glauben nunmehr, unserer Annahme einer Einwanderung von Syphilisspirochäten aus den Meningen ins Hirngewebe hinein bei Paralyse eine erhöhte Wahrscheinlichkeit zusprechen zu dürfen, wie auch unserer Ansicht, daß die Erreger die Rindenschichten durchwandern. Wir dürfen das Vorhandensein der vermuteten Schranken, die sich dem Wanderungsvorgang entgegenstellen und zu Wanderungshemmungen der Erreger führen, mit mehr Berechtigung betonen. Bei der Ausbreitung der Recurrenserreger und der Syphiliserreger im Gehirn spielen ähnliche Gesetzmäßigkeiten eine Rolle mit der geringen Änderung, daß wir bei der Recurrensinfektion nur im superfiziellen Gliaaum der Hirnrindenoberfläche eine Wanderungshemmung nachweisen können, während Grau und Weiß ziemlich gleichmäßig Erreger enthalten und jedenfalls bezüglich des Graus nicht die eigentümliche Bevorzugung, wie sie für die Pallida gilt, vorhanden ist. Ferner fehlt bei der Recurrensinfektion die für die progressive Paralyse so ungemein charakteristische Benützung des präformierten adventitiellen Lymphraums bei der Ein- und Weiterwanderung der Pallida von den Meningen in die Rinde. Außerdem treffen wir die Recurrensspirochäten immer nur in Einzelexemplaren, nie miteinander verklebt oder gar zu mehreren vereinigt an und gewöhnlich in viel geringerer Gesamtzahl. So scheinen uns die beim Recurrensfieber nachgewiesenen Wanderungsvorgänge gerade im Hinblick auf die Pathogenese der progressiven Paralyse besonders bedeutsam.

Wie steht es nun mit den Untergangserscheinungen der Recurrenserreger? Auch hier reagiert das Gewebe durch seinen cellulären Abwehrapparat in Form von *Silberzellen*. Hätte es noch eines Beweises bedurft, daß die Silberzellen bei progressiver Paralyse mit dem intracellulären Spirochätenabbau beschäftigt und Zeichen eines solchen sind, so wird uns dieser durch die Abbauvorgänge der im Hirnparenchym gelagerten Recurrensspirochäten geliefert. Auch hier treten nämlich vielleicht mit etwas größeren und derberen Spirochätenbruchstücken, sonst aber völlig gleichartig beladene Silberzellen auf, ebenfalls mit

allen Übergängen von intracellulär gelagerten, noch gut erkennbaren Spirochätenbruchstücken bis zu feiner argyrophiler Körnelung des Zellinhalts. Bei den recurrensbehandelten Paralytikern wird es damit freilich oft schwierig, den Inhalt der Silberzellen hinsichtlich seiner Zugehörigkeit zur *Spirochaete pallida* oder zur Recurrensspirochäte zu beurteilen. Je weiter vorgeschritten der intracelluläre Spirochätenabbau ist, desto gleichartiger werden die morphologisch nachweisbaren Spirochätenabbaustoffe und desto unmöglicher die Identifizierung der Abbauprodukte hinsichtlich ihrer Zugehörigkeit zu einer bestimmten Spirochätenart. Die Silberzellen liegen bei der Recurrensinfektion ganz ähnlich wie die Parasiten selbst gerne in der Hirnrinde isoliert, nie in Form von Silberzellenherdchen. Der gliöse Rindensaum enthält dagegen Silberzellen oft gehäuft, ein weiterer Beweis gegen die *postmortale Anreicherung* der extracellulär liegenden Recurrensspirochäten im superfiziellen Rindensaum.

Eine interessante Feststellung ergibt sich bei den Recurrensfällen noch insofern, als es bei den künstlichen Recurrensinfektionen der Paralytiker zu einer Recurrensmeningitis kommt, bei der in der ersten Zeit ihres Bestehens, wie SPIELMEYER feststellen konnte, reichlich Makrophagen in den Hirnhäuten auftreten. Ich kann dies nur bestätigen, auch in meinem Fall Lö (s. oben) war die Makrophagenbildung in den Hirnhäuten sehr stark ausgesprochen. Merkwürdigerweise enthalten aber die Makrophagen keinerlei argyrophile Spirochätenbruchstücke oder argyrophile Körnchen, die als stark abgebaute Spirochätenteile aufgefaßt werden könnten. Dies muß uns um so mehr wundern, als wir ja aus den von vielen Forschern bestätigten Untersuchungen über die Makrophagen und das Reticuloendothel überhaupt erfahren haben, daß gerade die Histiocyten oder Makrophagen beim fermentativen Abbau der pathogenen Mikroorganismen eine große Rolle spielen. Die in Makrophagen aufgenommenen bakteriellen Parasiten verlieren sehr rasch ihre Färbbarkeit, verkleinern sich, verändern ihre Form und Dichtigkeit bis zu schattenhafter Gestalt und werden ihrer besonderen eigentümlichen Eigenschaften, wie sie etwa aus der Gramfärbbarkeit oder der Darstellbarkeit der Lipoidhülle zu entnehmen sind, intracellulär entkleidet. Häufig geschehen alle diese Vorgänge innerhalb von Resorptionsvacuolen im Innern des Makrophagen. In ähnlicher Weise vollzieht sich auch der intracelluläre Abbau von Trypanosomen oder Malariaplasmodien. Bei letzteren sehen wir noch als übrigbleibenden Rest ein schwarzes Pigmentkörnchen innerhalb einer Zellvacuole. Aus verschiedenen Gründen dürfen wir annehmen, daß der intracelluläre Abbau von Mikroben innerhalb der Makrophagen sich sehr rasch vollzieht. Es könnte also der fehlende Nachweis argyrophiler Körnchen oder der völlige Mangel von Spirochätenbruchstücken in den Makrophagen der Hirnhäute bei Recurrensmeningitis mit dieser sehr raschen Erledigung des intracellulären Mikrobenabbaus zusammenhängen. Auffällig bleibt dann aber die daraus zu entnehmende scheinbare Langsamkeit des Abbaus in den Lymphocyten, die in den Hirnhäuten bei Recurrensmeningitis Spirochätenbruchstücke und argyrophile Körnchen reichlich enthalten. Vielleicht sind die Makrophagen zur Aufnahme von Spirochätenteilen aber überhaupt nicht befähigt. Dem steht freilich entgegen, daß von einzelnen Autoren, z. B. von JAKOB, syphilisspirochätenhaltige Makrophagen im *Hirnparenchym* beschrieben worden sind. Aus der SCHOBschen Schilderung seiner mit Spirochätenteilen beladenen Makrophagen kann ich nicht mit Sicherheit entnehmen, daß seine Makrophagen mit den sonst

mit diesem Ausdruck belegten Zellen identisch sind, vielmehr dürfte es sich dabei um große Gliazellen handeln. Freie Bindegewebswanderzellen (Makrophagen, Histiocyten) kennen wir ja im Hirngewebe selbst kaum. Zweifellos beteiligt sich der mesenchymale Resorptionsapparat kräftig an der Bekämpfung der Spirochäteninfektion, von besonderem Interesse ist dabei aber, daß der Spirochätenabbau sowohl bei der Recurrens- als auch bei der Pallidainfektion wenigstens sichtbar nicht von Makrophagen, sondern von Lymphocyten übernommen wird. Jedenfalls können wir da, wo Makrophagen in den Hirnhäuten auftreten — dies ist nur bei der Recurrensmeningitis, nicht bei der paralytischen Meningitis der Fall — nichts von morphologisch erkennbaren intracellulären Abbauprozessen der Spirochätenbestandteile in den Makrophagen nachweisen. So müssen wir also dem gliösen Apparat und dem lymphocytären System, nicht dem sogenannten Reticuloendothel die Hauptrolle der cellulären Abwehr gegen Spirochäten und Spirochätenteile im Zentralnervensystem bei Paralyse und Recurrensspirochätose zuschreiben. Daß in einem Fall, wie SCHOB ihn beschrieben hat, auch einmal das leukocytäre System, das ja gewöhnlich als erstes gegen einen Infekt energisch eingreift, in Aktion treten kann, ist eine große Ausnahme.

D. Über eine besondere Art des Untergangs der Pallida bei progressiver Paralyse und die Pathogenese des herdförmigen Markscheidenzerfalles.

Von den drei großen Gruppen der Gewebsveränderungen des Zentralnervensystems bei progressiver Paralyse, den infiltrativentzündlichen am Mesoderm, den gliösp proliferativen und den degenerativen am Parenchym stellen die degenerativen Parenchymveränderungen der pathogenetischen Deutung die größten Schwierigkeiten entgegen. Die adventitiellen Infiltrate der Gefäßwände sind uns als unmittelbare Folgeerscheinung des infektiösen Prozesses verständlich, wobei keineswegs damit gesagt sein soll, daß die Infiltratzellen auch die Anwesenheit der Krankheitserreger an Ort und Stelle beweisen. Gewiß ist in den Beziehungen zwischen Auftreten der Infiltratzellen (Plasmazellen und Lymphocyten) und dem der Spirochäten noch sehr viel unklar, trotzdem dürfen wir wohl die entzündliche Reaktion der Gefäßwände als unmittelbare Wirkung der Noxe ansehen, während bei den gliösen Erscheinungen die Frage des Ersatzes neben den defensiven Funktionen mitspielt. Die degenerativen Erscheinungen entstehen nach der wohl heute allgemein anerkannten Auffassung NISSLS selbständig und unabhängig von den infiltrativen. In welchen pathogenetischen Beziehungen die reinen Parenchymdegenerationen zum Krankheitskeim stehen, ist dagegen noch völlig unklar. Wenn einzelne Forscher dazu neigen, die Parenchymdegenerationen auf toxische Einflüsse, vielleicht sogar eiweißtoxische Vorgänge zurückzuführen und damit nur eine indirekte Mitwirkung der Spirochäten bei der Entstehung der degenerativen Veränderungen annehmen, so ist die Beweisführung hierfür noch keineswegs gesichert. Ich kann und will zu diesen komplizierten Fragen hier keine Stellung nehmen, vielmehr handelt es sich für mich darum, auf Grund neuer histologischer Befunde mich lediglich mit einer Sonderform einer Parenchymdegeneration bei progressiver Paralyse zu befassen: mit dem *herdförmigen Schwinden der corticalen Markscheidenfaserung* (fleckige Markscheidenatrophie, fleckiger Markscheidenschwund,

fleckweiser Markfaserschwund, herdförmig verteilte Markfaseratrophie, fleckige Marklichtung, corticaler Markfraß oder „Mottenfraß“ SPIELMEYERS, circumscriphte Entmarkungsherde).

Auf unsere bisherigen Kenntnisse vom herdförmigen Markscheidenschwund bei progressiver Paralyse, auf seine Beziehungen zum diffusen Markfaserschwund TUCZEKS, auf die morphologischen Verhältnisse bei der herdförmigen Entmarkung in der paralytischen Hirnrinde und an anderen Stellen des paralytischen Zentralnervensystems, auf die Häufigkeit des Vorkommens dieses eigenartigen Gewebeprozesses bin ich in einer früheren Arbeit ausführlich eingegangen. Ich kann daher darauf [Z. Neur. 131, 632 (1931)] hinweisen und brauche auf Einzelheiten nicht mehr zurückzukommen. Ich darf aber nochmals hier betonen, daß histopathologische Gemeinsamkeiten von progressiver Paralyse und multipler Sklerose auffallen: So weisen nicht nur die drei histologischen Parallelen zwischen multipler Sklerose und progressiver Paralyse, die Persistenz der Achsenzylinder, die Differenz in der Gliafaserproduktion bei der Entmarkung von Grau und Weiß und die in derselben Anordnung erkennbare Differenz im lipoiden Abbautypus auf eine nahe Verwandtschaft im pathogenetischen Geschehen hin und zwar auf einen mit der exogenen Noxe in Beziehung stehenden Faktor. Sondern es liegen auch noch andere histologische Berührungspunkte vor, wie das nicht nur im Herdbereich, sondern auch außerhalb desselben nicht seltene Auftreten von Lymphocyten und Plasmazellen bei der multiplen Sklerose und die Neigung zur mesenchymalen Bindegewebsfaserwucherung bei beiden Krankheiten. Freilich wird es keinem Kundigen einfallen, die beiden Krankheitsprozesse auch nur histopathologisch zu identifizieren. Der diffuse infiltrative Hirnrindenprozeß bei progressiver Paralyse ist etwas, was bei multipler Sklerose nicht vorkommt, und andererseits fehlt der progressiven Paralyse die regional bevorzugte Verteilung der Entmarkungsherde mit ihrer circumventrikulären Anordnung und überhaupt die Multiplizität der Herde im Weiß und ihre relative Spärlichkeit im Grau. Wenn also auch die histologische Differentialdiagnose keine Schwierigkeiten machen kann, so bleibt trotzdem noch soviel verwandtes übrig, daß die vergleichende Krankheitsforschung aus der bekannten Noxe des einen Krankheitsprozesses, nämlich der progressiven Paralyse die Arbeitshypothese des Suchens nach einer vielleicht verwandten, aber noch unbekanntem Noxe des anderen Krankheitsprozesses, der multiplen Sklerose, ableiten darf.

Über die Gefäßabhängigkeit von Entmarkungsherden der paralytischen Hirnrinde haben schon BORDA, FISCHER, KUFES, SAITO u. a. berichtet. Ich selbst konnte bei einem mit verbreiteter herdförmiger Entmarkung einhergehenden Paralysefall auch im subcorticalen Mark deutliche topische Beziehungen des herdförmigen Entmarkungsprozesses zu zentral dazu gelegenen Gefäßquer- und Längsschnitten nachweisen (s. Abb. 4 meiner oben genannten Arbeit und Abb. 54 und 55, S. 403). Wichtiger aber ist, daß ich bei der Aufklärung der Pathogenese der herdförmigen Markscheidendestruktion auf einen eigentümlichen, bisher noch nirgends erhobenen Befund gestoßen bin, den ich in der erwähnten Arbeit ausführlich dargestellt habe: Die Bildung eigentümlich kugelig-scholliger, zunächst völlig acellulärer Gebilde, die ich als *Myelopholiden* bezeichnet habe.

Bei verhältnismäßig frischen herdförmigen Markscheidendestruktionen sehen wir nämlich in der paralytischen Rinde zahlreich verstreut, an einzelnen Orten häufiger, an anderen seltener, das Auftreten eigentümlicher kugeliger oder

ovaler Gebilde. Daß es sich um frische Prozesse handeln muß, geht aus der kurzen klinischen Dauer der Krankheit hervor. Die Färbung der Myelopholiden entspricht durchaus derjenigen der intakten Markscheide. Mit allen Markscheidenfärbungen sind diese Gebilde darstellbar, am schönsten freilich mit der SPIELMEYERSCHEN Markscheidendarstellungsmethode am Gefrierschnitt. Die Kugeln zeigen auch keineswegs die Farbreaktionen der Corpora amylacea oder des scharlach- bzw. sudanfärbbaren Lipoids. Im ungefärbten Schnitt fallen sie durch ihre eigentümliche Lichtbrechung auf. Gewöhnlich bestehen diese Myelopholiden aus mehreren, 4—8 und noch mehr Kugeln, es kommt jedoch auch die Einzahl oder der Zusammentritt nur zweier Kugeln vor. Das Gebilde ist zunächst kernlos und scheint keinerlei Zusammenhang mit irgend einer Zelle zu haben, auch eine Einscheidung oder Umkleidung durch Gliafasern bzw. Glioplasma habe ich nicht feststellen können. Die Myelopholiden in Form kleinerer gleichmäßiger Kügelchen lassen dagegen deutlich einen Zusammenhang mit einer Zelle erkennen, ein Kern tritt auf, der durch seine Lagerung sicher als zu einer mit Myelopholiden beladenen Zelle zugehörig kenntlich ist, die Lage des Kerns ist gewöhnlich durch eine weniger dichte Myelopholidenanordnung markiert. Spätere Stadien myelopholidenbeladener Zellen zeichnen sich nicht nur durch die Kleinheit der Kügelchen, sondern auch durch eine Farbänderung ab, statt des tiefen Markscheidenschwarz erscheint ein viel helleres Grau. An manchen Rindenstellen findet man fast nur mehr die feingekörnten, kernhaltigen Stadien der Myelopholiden, an anderen die groben kernlosen, wieder an anderen eine Mischung beider Stadien.

Die Lagerung der *Myelopholiden im Gewebe* ist völlig unsystematisch (Abb. 10 und 11). Eines ist gewiß: im herdfernen, normal markscheidenhaltigen Gewebe finden sie sich nicht, wie sie sich auch in alten, anscheinend völlig markleeren Markscheiden-destruktionsherden nur sehr spärlich nachweisen lassen. An den Herdgrenzen sind sie oft zahlreicher, als im Zentrum der Herde, nicht selten sehen wir sie auch noch über die Herdgrenze hinaus im anscheinend normalen Gebiet, wo aber ihr Nachweis infolge der schwarzen Färbung der Markscheiden besonders in den untersten Rindenpartien sehr erschwert ist. Beziehungen der Myelopholiden zu den Gefäßen sind nicht nachweisbar; gewiß finden sich die Gebilde auch gelegentlich im adventitiellen Lymphraum eines größeren Gefäßes oder an die Außenwand einer Capillare angelagert, viel häufiger liegen sie aber mitten im Gewebe; wie sie überdies auch einmal an eine Ganglienzelle angelagert vorkommen. Da sie aber sich im Gewebe ubiquitär finden, darf diese topische Nachbarschaft zu Gefäßen oder Nervenzellen nicht weiter wundernehmen. Ihr gelegentliches Auftreten im adventitiellen Lymphraum, und zwar hier häufiger in Form der kleinen durch eine Zelle zusammengefaßten Myelopholiden, als in Form grober Kugeln ohne Zusammenhang mit einer Zelle weist auf eine gewisse Wanderungsfähigkeit der Gebilde hin, wenn wir ihre Entstehung aus der Markscheide annehmen dürfen.

In dem einen meiner beiden Fälle mit ausgebreiteter herdförmiger Markscheidendestruktion fanden sich die Myelopholiden in allen Teilen der Großhirnrinde, daneben aber auch im Thalamus, im Striatum, besonders im Putamen, Claustrum, kurz überall da, wo Markscheidendestruktionen sich abspielten oder abgespielt hatten. In dem anderen Fall waren sie in der Rinde zahlreich, aber sonst weniger verbreitet.

Als Gesetzmäßigkeit, die unbedingt auf die Herkunft aus der Markscheidenmasse hinweist, kann gelten: Die Gebilde finden sich überall da, wo eine

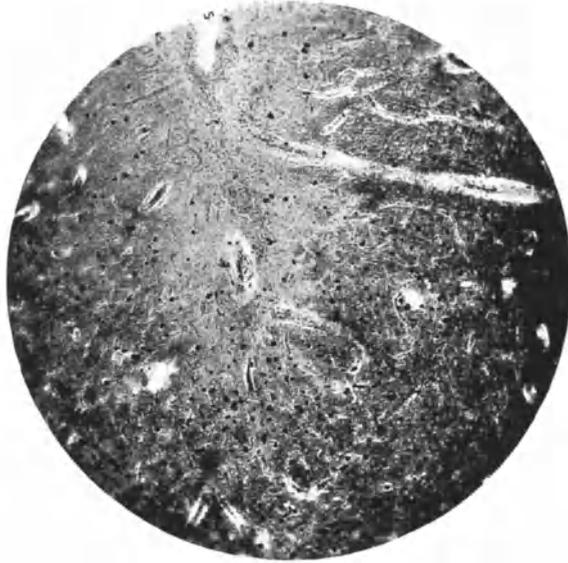


Abb. 10. Progressive Paralyse. Fall BAUMANN. Stirnhirnpoll links. SPIELMEYERSche Markscheidenfärbung am Gefrierschnitt. Myelopholidenausstreungen. s Grund einer Rindenfurche. (Obj. B, Ok. 3 ×, Balgauzug 14 cm.)

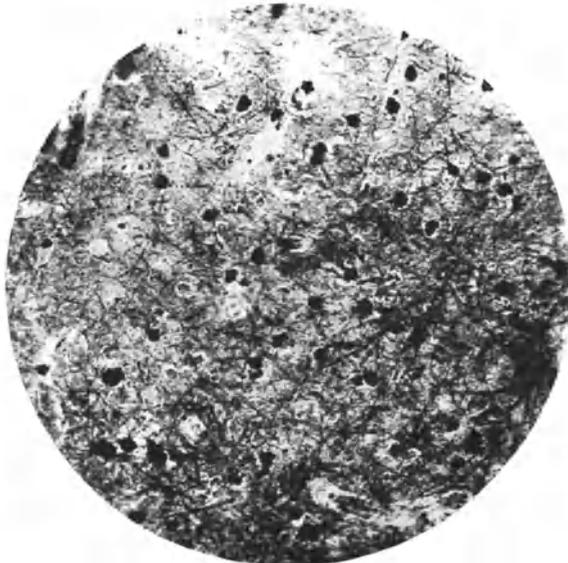


Abb. 11. Stelle aus demselben Schnitt bei stärkerer Vergrößerung. (Obj. B, Ok. 7 ×, Balgauzug 32,5 cm.)

Markscheidendestruktion stattgefunden hat, und nirgends dort, wo die Markscheiden völlig unversehrt sind. Sie sind freilich nicht obligat mit jedem Markscheidenzerfall verbunden, es wird eine Reihe von Markscheidenabbauförmungen geben, bei denen sie nie auftreten, sie stellen danach eine *besondere Form*

der *Markscheidendestruktion* dar. So möchte ich ausdrücklich betonen, daß ich sie in Rindenherden bei multipler Sklerose, trotzdem ich eifrig danach gesucht habe, nicht finden konnte, ebensowenig auch bei anderen Erkrankungsprozessen der Hirnrinde (arteriosklerotische und traumatische Erweichungen, Verödungen, Status spongiosus der Hirnrinde usw.).

Die Häufigkeit des Vorkommens der Myelopholiden ist bei allem sonstigen Parallelismus mit Art und Anordnung der herdförmigen Markscheidendestruktion der Rinde geringer als diese. Von meinen 4 Paralysefällen mit herdförmiger Rindenentmarkung habe ich bei 2 die Myelopholiden in ausgedehnter Verbreitung und besonders stattlicher Anzahl gefunden, andeutungsweise vorhanden waren sie bei einem weiteren Fall, im letzten der 4 fehlten sie ganz. Entweder muß es sich also um eine rasch vorübergehende Frühphase der herdförmigen Markscheidendestruktion handeln, oder die Markscheide kann auch einem prinzipiell andersartigen Abbautypus unterworfen sein.

Die Spirochätendarstellung brachte nun eine überraschende Aufklärung, indem an den Stellen der Entmarkungsherdbildung gehäuft, daneben auch in ihrer Umgebung eine Ansammlung eigentümlich schwarz versilberter Gebilde von der Größenordnung der Spirochäten sich fand.

Es zeigen sich nämlich im versilberten Schnitt nicht die früher beschriebenen Spirochätenringe, Knäuel und Kugeln, sondern *Nadeln* und *Spieße* (Abb. 12 und 13). Daß es sich um zur Pallida zugehörige Gebilde handelt, beweisen alle möglichen Übergänge von freilich nur noch selten vorhandenen typischen Pallida-exemplaren zu anderen, in denen die Spießform schon auftritt, aber noch 3—4 Windungen typischer Art erhalten sind, bis endlich zu solchen, die im ganzen Exemplar nur mehr die Spießform bieten. Der Vergleich mit einem Spieß ist insofern nicht ganz zutreffend, als das degenerierte Exemplar an *beiden* Enden zugespitzt ist. Häufiger als in Einzelexemplaren finden sich die Spieße zusammengeballt und bilden dann einen Keil oder eine Bündel- oder Büschelform. Oft sehen wir die Zusammenballung nicht in völliger Aneinanderlagerung durchgeführt, sondern 3—8 oder noch mehr Spieße liegen in den verschiedensten optischen Ebenen kreuz und quer durcheinander, aber immer auf einen verhältnismäßig kleinen Raum zusammengedrängt. Die Versilberung der Spieße ist gewöhnlich tiefschwarz, doch finden sich auch hellere, bräunliche Exemplare. Auffällig ist ferner das nadelartige Aussehen, bei oberflächlicher Durchmusterung könnte man die Spieße für eigentümliche krystallartige Nadelchen halten; gerade an den mangelhaft versilberten Nadeln (was man durch stärkere Uranisierung auch bewußt erzeugen kann) zeigt sich aber ihre *nichtkrystallinische Natur* deutlich. Wir dürfen ja annehmen, daß der metallische Silberüberzug dieser Nadelchen, wenn sie ganz schwarz erscheinen, sehr fein kolloiddispers oder sogar vielleicht schon molekulardispers ist, denn sonst könnte er nicht schwarz erscheinen. Daß dabei eine spiegelartige Aggregation des metallischen Silbers an den Spirochäten, vielleicht sogar zu kleinsten submikronischen Kryställchen erfolgt, dürfte nicht unwahrscheinlich sein. Damit wird der krystallartige Eindruck, den die Spieß- und Nadelformen machen, erhöht.

Die Degeneration der Spirochäten in spitze, nadel- oder spießartige Gebilde, die ich als Aichomorphie (von *αἰχμή, ῆ* = die Lanzenspitze) bezeichnen möchte, ist etwas durchaus Eigenartiges und unterscheidet sich vollkommen von dem sonst erkennbaren Degenerationstypus der Spirochäten. Wir haben in weit

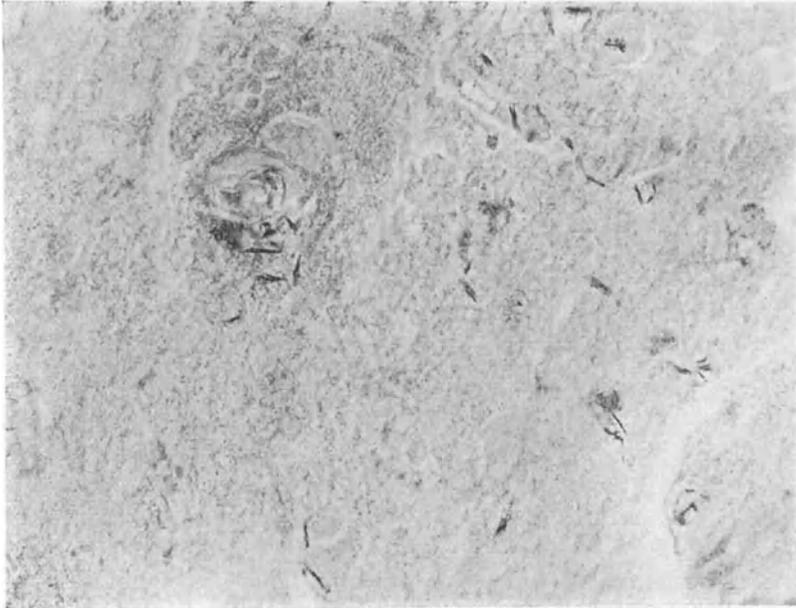


Abb. 12. Derselbe Fall. Entsprechende Stelle mit der Gefrierschnittversilberungsmethode behandelt. Aichmomorphe Spirochätendegeneration in Form spitzer Nadeln. (Obj. Immersion $\frac{1}{7}$, Ok. 7 \times , Balgauzug 27,5 cm.)

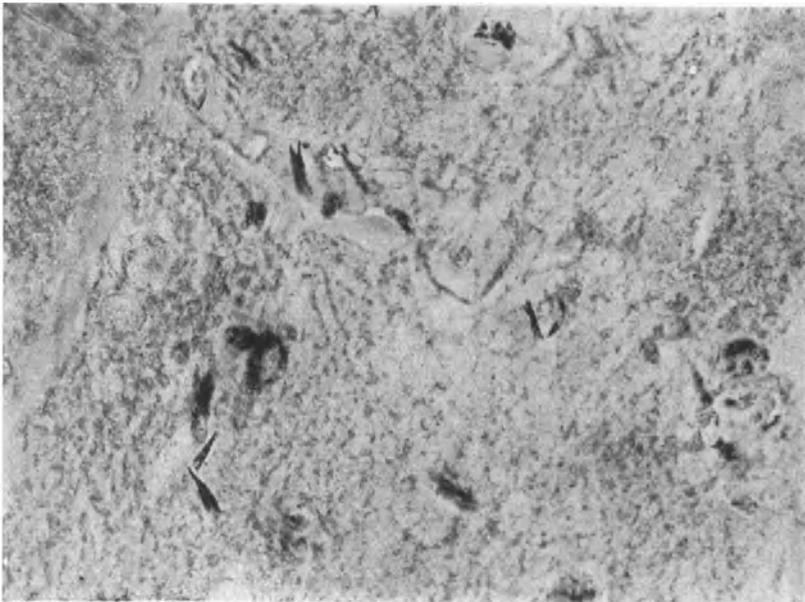


Abb. 13. Ausschnitt aus Abb. 12 bei stärkerer Vergrößerung (rechtes oberes Viertel der Abb. 12, Apoch. 120, Ok. 5 \times , Balgauzug 32 cm.)

über 50 Fällen den Degenerationstypus der Spirochäten mit Hilfe unserer Gefrierschnittversilberungsmethode studieren können und mit völliger Sicherheit

festgestellt, daß in der überaus großen Mehrzahl der Fälle der Abbau der Pallidiae über die Autoagglomeration in Ring- und Knäuelform mit schließlich intracellulärer Aufnahme und Verwandlung in kleine fädige und endlich feinkörnige noch argyrophile Zellinhalte vor sich geht und zwar innerhalb von Infiltratzellen (Lymphocyten) genau so, wie innerhalb kleinkerniger Gliazellen. Auch die im Großhirnparenchym sich ansiedelnden Recurrensspirochäten unterliegt dem gleichen, schließlich intracellulär sich abspielenden Degenerationstypus. Hiervon unterscheidet sich die nadelförmige Degeneration der Pallidiae bei Fällen von herdförmiger Markscheidendestruktion völlig, wenn auch hierbei eine Mischung *beider* Typen der Pallidadegeneration, der gewöhnlichen intracellulär-argyrocytären und der nadelförmigen vorkommt. Dabei tritt allerdings der gewöhnliche Typus an Häufigkeit stark zurück.

Nun findet sich beim aichmomorphen Degenerationstypus noch eine Eigentümlichkeit. Wie schon gesagt, ist nicht nur die Form der Degeneration eine andere, sondern die Glia- und Infiltratzellen sind beim gewöhnlichen Degenerationstypus auch zugleich Totengräber, Verbrennungsstätten und Reinigungsorgane. Was von Spirochätenleichteilen im Gewebe liegt, wird intracellulär aufgenommen und verarbeitet. Die Spieße liegen dagegen vielfach *frei im Gewebe*, ohne Beziehung zu einer Zelle; nicht allzu selten erkennen wir aber, daß sie doch nicht völlig vom Gewebe isoliert sind: *Besonders da, wo sie in Mehrzahl beisammenliegen, sind sie gerne von einem kugeligen oder ovalen, eigentümlichen lichtbrechenden Gebilde umgeben*, das freilich kernlos und in seiner Struktur entweder homogen ist oder aus mehreren ebenso lichtbrechenden kleinen Kugeln besteht. Das ganze Gebilde ist nach außen hin, d. h. an seinen Grenzen zum Parenchym, scharf gegen dasselbe abgegrenzt, oft sieht es so aus, wie wenn noch eine äußere Verdichtung in Form einer angedeuteten Membran vorhanden wäre. *Einzelne* sind die Nadeln selten — dies sei nochmals ausdrücklich betont — in eine solche Kugel eingeschlossen. Es handelt sich also um eine häufige kugelige Einhüllung der Nadeln bzw. des Nadelkonglomerates durch eine eigentümliche Substanz. Wenn wir nun die zugehörigen Markscheidenbilder zu Rate ziehen, so fällt uns die *Ähnlichkeit* dieser kugeligen oder ovalen Umhüllungen *mit den Myelopholiden* auf: ihre Gestalt, ihre Lagerung im Gewebe erinnert durchaus an die Markkugeln und Rosetten, die wir Myelopholiden genannt haben. Bewiesen wird dieser Zusammenhang dadurch, daß wir versilberte Schnitte nachträglich der Markscheidenfärbung unterwerfen und nun an vorher bezeichneten charakteristischen Stellen die Identität der die Spirochätennadeln enthaltenden Kugeln mit Myelopholiden nachweisen können. Dabei verhält sich die topische Beziehung der Myelopholide zu den Spirochätennadeln so, daß beim Zusammentritt mehrerer Markkugeln zu einer Myelopholide die Spirochätennadeln wohl nicht *zwischen* den einzelnen Markkugeln liegen, sondern jede Markkugel enthält in sich Spirochätennadeln. Vielleicht kommen auch Spirochätennadeln zwischen einzelnen Markkugeln einer Myelopholide vor; ich habe dies aber nicht sicher feststellen können. Jedenfalls ist der weitaus häufigere Fall, daß eine Myelopholide die Spirochätennadeln völlig in sich trägt und noch ein zur Myelopholide gehöriger Zwischenraum zwischen den Spitzen der Spirochätennadeln und dem Rand der Myelopholide übrig bleibt. Wie die Myelopholide schließlich abgebaut wird, haben wir oben beschrieben, auch in sie tritt der Kern ein und verwandelt sie unter Verkleinerung der

schwarzen Markkugeln in kleinere gleichmäßige, oft nur mehr graue Kügelchen in ein celluläres Gebilde. Insofern hat schließlich der Spirochätenabbau auch bei dem aichmomorphen Degenerationstypus ein celluläres Endstadium, offenbar aber doch nur über den Umweg des Myelopholidenabbaus.

Im Silberbild finden sich die mit Spirochätennadeln beladenen Myelopholiden gewöhnlich im Gewebe selbst, sie kommen aber auch an Gefäße angelagert und im adventitiellen Lymphraum vor. Die von Myelopholiden freien Spirochätennadeln oder Büschel treffen wir ebenfalls im Gewebe an, manchmal innerhalb von Gefäßwandinfiltraten (Abb. 14 und 15 der angeführten Arbeit), außerdem aber auch den Ganglienzellen auf- oder angelagert (s. Abb. 19 meiner Arbeit „Nissls Paralysestudien und der heutige Stand der Metasyphilislehre“), gewöhnlich auch nicht einzeln, sondern zusammengeschweißt. Wir dürfen danach wohl annehmen, daß die Spirochätennadeln *zuerst* auftreten und daß das Erscheinen der Myelopholiden vielleicht in pathogenetischer Abhängigkeit von ihnen steht. Darauf weist das isolierte Vorhandensein der Spirochätennadeln ohne Myelopholidenumhüllung im Parenchym hin, während die kernlosen Myelopholiden fast immer Spirochätennadeln enthalten. Auch ist der Spirochätenabbau innerhalb der Myelopholide gut zu verfolgen; er ist weiter vorgeschritten als außerhalb derselben. Der Spiralform am meisten entsprechende Exemplare der Erreger finden sich ausschließlich frei im Gewebe, innerhalb der Myelopholide ist nur mehr die Nadelform erkennbar und auch diese zeigt oft nicht mehr die stark schwarze Versilberung, wie die Nadeln außerhalb der Myelopholide, sondern eine mehr bräunliche Färbung. Dabei kann dann die argyrophile Spirochätensubstanz getrennt von der Nadel an die Peripherie der Myelopholide rücken und den Rand derselben durch einen mehr oder weniger feinkörnigen Kranz geschwärzter Pünktchen markieren.

In *frischen* Stadien des herdförmigen Markscheidendestruktionsprozesses der paralytischen Rinde bzw. des Grau überhaupt ist also das Auftreten eigentümlicher kernloser Marksollen in Kugel- oder Rosettenform nachzuweisen, die ich als etwas besonderes ansehen möchte (Myelopholiden). In diese Myelopholiden eingelagert finden sich sehr häufig degenerierte Spirochäten, die als spitze, starre Nadeln (aichmomorpher Degenerationstyp) erscheinen. Diese Spirochätendegeneration ist eine Sonderform des Unterganges, wie sie sonst *nicht* vorkommt, weder bei Paralysen ohne Entmarkungsherde, noch in anderen Krankheitsfällen. Das Primäre ist der Spirochätenuntergang, sekundär kommt es zur Bildung der Myelopholiden. Darüber hinaus kann gesagt werden, daß sich ein weitgehender topischer Parallelismus zwischen Entmarkungsherden bzw. Myelopholiden einerseits und aichmomorphem Degenerationstyp der Spirochäten andererseits findet. Überall da, wo Myelopholiden vorkommen, z. B. außer der Hirnrinde im Thalamus und im Striatum, sind auch die Spirochätennadeln nachweisbar. Im Hirnmark, wo keine herdförmige Entmarkung aufzufinden ist, fehlen Myelopholiden wie Spirochätennadeln. In alten Entmarkungsherden der Rinde ohne Myelopholiden sind die Spirochätennadeln ebenfalls nicht vorhanden. In einem Krankheitsfall, in dem viele Myelopholiden da sind, lassen sich auch zahlreiche Spirochätennadeln nachweisen; wo es sich um ein weniger häufiges Vorkommen der Myelopholiden handelt, entspricht dem auch eine größere Seltenheit des aichmomorphen Degenerationstypus der Spirochäten.

Man könnte einwenden, es seien Fälle von herdförmiger Entmarkung der paralytischen Rinde beobachtet, bei denen der Nachweis gut erhaltener typischer Spiralförmiger der Erreger geführt worden sei. Dies ist gewiß richtig, auch in einem meiner beiden starke herdförmige Entmarkung aufweisenden Fälle (es ist der Fall Hanic.) ließen sich an manchen Orten klassisch gewundene Spirochäten nachweisen, während der andere Fall (Baum.) fast ausschließlich Nadeln, Spieße und Büschel und äußerst selten typische Schraubenformen zeigte. Ich habe ja auch nur behauptet, daß die Bildung der Entmarkungsherde mit der aichmomorphen Sonderform der Spirochätendegeneration in Zusammenhang steht. Dann dürften ja außerhalb der Herde liegende Spirochäten sehr wohl noch den üblichen Spiraltypus zeigen, ja sie müssen es eigentlich.

In den Entmarkungsherden des Markweißes, die sich recht selten einmal finden, tritt der aichmomorphe Degenerationstypus der Spirochäten auffälligerweise zu gunsten des gewöhnlichen argyrocytären Typus (in Form der Silberzellen) zurück (Abb. 56, S. 404). Hier kommt es auch zu einer deutlichen lipoiden Abbauförmigkeit des Gewebes. Solche Herde gleichen dann völlig denen der multiplen Sklerose. Worauf diese Eigentümlichkeit des Markweißes beruht, kann ich bis jetzt nicht entscheiden. Zu betonen ist hier nochmals, daß auch im Grau die argyrocytäre Degenerationsform *neben* der aichmomorphen häufig sich findet, nur tritt sie quantitativ erheblich hinter diese zurück. Den spießförmigen Untergangstyp der Spirochäten habe ich nie isoliert in einem Gehirn aufgefunden. Für die weiße Substanz scheint aber schon allein die Silberzellendegenerationsform zur Ausbildung von Entmarkungsherden zu genügen, offenbar ist auch die Neigung des Markweißes zu lipoidem Abbau wesentlich größer als die des Rindengraus.

In solchen Paralysefällen, in denen es zur Ansammlung enormer Spirochätenmassen mit massiver Verfilzung derselben in der Rinde gekommen ist, finden wir gelegentlich wohl auch einmal Entmarkungen, diese sind aber diffus und keineswegs herdförmig, außerdem finden sich keine Myelopholiden. Im allgemeinen können wir dementsprechend *keinerlei Parallelismus* zwischen wohl erhaltenen Spirochätenschwärmen und mangelhafter oder fehlender Anfärbbarkeit der Markscheiden feststellen. Bisher ist jedenfalls das Vorkommen wohl erhaltener, die typische Spiralförmigkeit aufweisender Spirochäten *innerhalb* eines Entmarkungsherdes nicht bewiesen und, wenn überhaupt in den *Entmarkungsflecken* Anzeichen für eine Spirochätenanwesenheit sich finden, werden diese nur in Form des nadelförmigen Spirochätendegenerationstypus mit gleichzeitiger Myelopholidenbildung kenntlich. Zur Kontrolle habe ich, nachdem ich diesen Zusammenhang auf Grund des ersten von mir beobachteten derartigen Falles erkannt hatte, vor Anfertigung der Markscheidenschnitte mir immer erst die Silberschnitte vorlegen lassen und auf diese Weise den zweiten Fall mit herdförmiger Rindenentmarkung schon am Silberbild aus den nadelförmigen Spirochätenuntergangsformen diagnostiziert, obwohl von irgend einer sinnfälligen Markierung der Grenzen zwischen Entmarkung und normalem Markfaserbestand im Silberbild nicht die Rede sein konnte. Auch herdfreie Rindenstellen ließen sich von herdhaltigen lediglich durch den stärkeren Gehalt der letzteren an Nadel- und Büschelformen der Spirochäten im Voraus ohne Besichtigung des Markscheidenbildes unterscheiden.

Es bleibt noch übrig, auf den *Zusammenhang der Myelopholidenbildung mit dem nadelförmigen Spirochätengenerationstypus* näher einzugehen. Daß hierbei im Gegensatz zu sonst der extracelluläre Untergang der Spirochäten zu offenbar außerordentlich scharf zugespitzten, kantigen Formen führt und damit ein anderes Verhalten des Gewebes im Vergleich zur Gewebsreaktion gegenüber dem besonders schmiegsamen, glatten und elastischen *lebenden* Parasiten hergestellt wird, ist wohl sicher. Während der lebende Parasit auf Grund seiner freilich unbekanntem biologischen Eigenschaften die äußere Grenze der Nervenfasern und damit der Markscheide meistens respektieren dürfte, sind die starren und zu einer spitzen, stacheligen Nadel oder einem Büschel von solchen degenerierten Spirochäten hierzu nicht mehr imstande. Liegen diese degenerierten Exemplare in der unmittelbaren Nachbarschaft einer Markscheide, so kommt es zu einer mechanischen Verletzung der äußeren Markscheidenperipherie, zu einer mikrotraumatischen Schädigung, vielleicht auch zu einer chemischen Anätzung oder Fermentwirkung. Histologisch ist nicht zu entscheiden, ob es sich um eine Doppelwirksamkeit beider Schädigungsarten oder um ein ausschließendes Entweder-Oder der beiden handelt. Ich möchte in Anbetracht der Starre und Unbiegsamkeit der Nadeln dem mechanischen Faktor den Vorzug geben.

Zu erklären wäre noch, daß Myelopholiden auch innerhalb des Adventitialraumes der Gefäßwände sich zeigen, wo es ja keine Markscheiden gibt. Wenn die Tropfenbildung mit der Markscheidendestruktion zusammenhängt, was wir als hinreichend gesichert annehmen dürfen, so können die Myelopholiden nur durch Transport in den Adventitialraum gelangt sein. Dieser Transport muß mit dem Flüssigkeitsstrom des Gewebes erfolgen, er kann, da es sich ja um keine cellulären Gebilde handelt, nicht durch Eigenbewegung geschehen. Außerhalb der Adventitialscheide, unmittelbar perivasculär gelegen, treffen wir die Myelopholiden oft an, dagegen ist mir der Nachweis einer zum Teil im Adventitialraum, zum anderen Teil noch außerhalb desselben im Parenchym gelegenen Myelopholide nicht geglückt. Trotzdem kann an der Transportfähigkeit der Marktropfen nicht gezweifelt werden, gerade die Kugelform ist ja nicht nur für kernlose, acelluläre mobile Gebilde, sondern sogar für viele bewegte und aus ihrem Verband losgelöste *Zellen* im Zentralnervensystem (Körnchenzellen, Transportzellen, Abräumzellen, Makrophagen) charakteristisch. Weiterhin spricht für die Entstehung der Myelopholiden innerhalb des Parenchyms ihr viel häufigerer Sitz im Parenchym von Hirnrinde und anderem Grau, ihr Vorkommen in den adventitiellen Gefäßwandräumen ist im Vergleich hiermit ungleich seltener. Wenn sie hier sich finden, so können sich nur durch Transport aus dem Parenchym und Durchtritt durch die Grenzscheiden zwischen Parenchym und Adventitia hineingelangt sein.

Die Anspießung oder Anätzung der Markscheide durch den in Nadelform degenerierten Erreger führt zu einem Austritt von Markscheidensubstanz, und es ist interessant, daß das färberische Verhalten der in der Myelopholide enthaltenen Markscheidensubstanz nicht der sudan- oder scharlachfärbbaren Stufe des Lipoids entspricht, sondern dem tinktoriellen Verhalten der intakten Markscheide durchaus gleicht. Erst später erfolgt ein cellulärer Einmarsch in die Myelopholide und damit die Verkleinerung der großen Kugeln und eine Änderung der Farbnuance, die wir wohl intracellulären chemischen Prozessen

zuschreiben dürfen. Die Gleichförmigkeit des färberischen Verhaltens offenbar frisch entstandener Myelopholiden mit derjenigen der unversehrten Markscheide dürfte vielleicht ein Hinweis sein, daß nicht die ganze Substanz der Markscheide ausfließt, sondern daß ein möglicherweise gar nicht so kleiner Teil der Markscheide mit dem Gerüst derselben, für uns zwar nicht darstellbar, bestehen bleibt. Nicht nur die Persistenz der Achsenzylinder weist darauf hin, sondern auch eine Erscheinung, die sich an kleinen „Entmarkungs“herden nachweisen läßt. In diesen gestattet es die auf eine kleine Strecke segmental beschränkte „Entmarkung“ einer und derselben Markscheide leicht, die einander gegenüberliegenden unversehrten, normal gefärbten Enden derselben Markscheide zu vergleichen. Es zeigt sich dabei gewöhnlich die *gleiche Kalibrierung des Markrohres* an beiden Enden und dies ist doch nur so zu deuten, daß, für uns freilich unsichtbar, die Dicke des Markscheidenrohres auch im „entmarkten“ Teil festgehalten worden ist. Wie wir uns dies ohne Teilerhaltung irgendeiner Substanz der Markscheide vorstellen sollen, ist mir nicht recht verständlich.

Lediglich aus dem färberischen Verhalten der Myelopholide auf ein Zurückbleiben von Markscheidensubstanz innerhalb des unsichtbaren Markscheidenrohres zu schließen, scheint mir nicht ohne weiteres berechtigt, deshalb habe ich ja auch noch die weiteren Argumente angeführt. Die tinktorielle Gleichartigkeit *beweist* auch keineswegs die chemische Identität des Stoffes, sondern bedeutet höchstens eine gewisse Wahrscheinlichkeit für sie. Treffen wir doch gerade bei den verschiedenen Markscheidenfärbungen recht häufig auch die roten Blutkörperchen tief schwarz und im selben Ton wie die Markscheide und die Myelopholiden gefärbt an, ohne daß es freilich wegen der charakteristischen Form beider Elemente, der Myelopholiden und der Blutkörperchen und ihrer Lage Schwierigkeiten machen würde, sie histologisch auseinander zu halten. Niemand wird aber behaupten wollen, daß der für die schwarze Färbung verantwortliche Stoff der Markscheide und der roten Blutkörperchen chemisch identisch sei. Deshalb müssen wir auch mit der Annahme einer chemischen Gleichheit oder Gleichwertigkeit des Stoffes der Myelopholide und der unversehrten Markscheide vorsichtig sein.

Ich möchte nicht mißverstanden werden: Ich behaupte keineswegs, daß der herdförmige Markscheidendestruktionsprozeß im Rindengrau und in anderen Teilen des nervösen Graus bei progressiver Paralyse *in jedem Fall* in Form der Myelopholidenbildung infolge der nadelförmigen, aichmomorphen Degeneration der Pallidae vor sich geht. Ich hüte mich vor der Verallgemeinerung dieses Befundes, dazu ist der mir zur Verfügung stehende Beobachtungsstoff zu klein. Unter 50 Fällen habe ich nur 4mal ausgedehntere herdförmige Markscheidendestruktionsprozesse in der Hirnrinde angetroffen, davon zeigten nur 2 eine deutliche Myelopholidenbildung mit nadelförmiger Spirochätendegeneration, die beiden andern dagegen nicht. Auch die beiden positiven Fälle unterscheiden sich: der klinisch frischere zeigte die Myelopholidenbildung auffallend stark, während sie bei dem zweiten Fall (Hannic.) zwar sehr deutlich ausgesprochen, aber doch im Vergleich zum ersten Fall in ihrer Verteilung über die ganze Rinde seltener und auch an den Herdstellen weniger zahlreich war. Auch der Markfraß war hier freilich weniger ausgedehnt als im ersten Fall, es kam gelegentlich zur Bildung seltener, aber größerer „Entmarkungsherde“.

Wahrscheinlich steht also das Vorhandensein von Myelopholiden und nadel-förmigem Spirochätendegenerationstypus mit dem Alter von Entmarkungsherden in Zusammenhang, in ganz frischen Markscheidendestruktionsherden findet man sie zahlreich, in älteren seltener, in ganz alten nicht mehr. So würde sich auch das Fehlen dieser neuen Befunde in meinen zwei negativen Fällen mit ausgedehntem Markfraß erklären lassen. Immerhin ist diese Erklärung kein Beweis, und ich halte es für sehr wohl möglich, daß es noch andere pathogenetische Bedingungen des paralytischen Markscheidenschwundes gibt als die von mir aufgefundenen. Daß aber die *eine* von mir beschriebene Form der herdförmigen Markscheidendestruktion vorkommt und pathogenetisch so gedeutet werden muß, wie ich es tat, dafür scheint mir der Beweis erbracht zu sein. Vielleicht findet sie sich nicht einmal so selten, als es bisher den Anschein hat.

Die Pallida geht in dem von mir geschilderten Degenerationstypus extracellulär zugrunde, wie sie dies übrigens auch bei der anderen von mir festgestellten gewöhnlichen Degenerationsform, über die ja in den vorhergehenden Kapiteln bereits ausführlich berichtet worden ist, tut. Nur die *Verarbeitung der Degenerationsformen* ist verschieden. Bei der gewöhnlichen Degeneration kommt es sofort zu einer Verarbeitung der Leichenteile in Infiltratzellen (Lymphocyten) intraadventitiell und durch Gliazellen im Parenchym. Bei der hier festgestellten Sonderform der Spirochätendegeneration ist dagegen die extracelluläre Lagerung der Spirochätenteile verlängert, es kommt erst spät auf dem Umweg über die Myelopholide zu einer intracellulären Verarbeitung der stacheligen und starren Leichenteile der Parasiten. Selbst in den adventitiellen Lymphräumen liegt die spitze Parasitennadel häufig ohne Verband mit den hier gehäuft vorhandenen Zellen. Das unterscheidende Merkmal gegenüber der gewöhnlichen Spirochätendegeneration im Hirn des Paralytikers ist somit nicht die extracelluläre Degeneration, sondern die sehr verspätete und nur auf einem Umweg vor sich gehende, intracelluläre Verarbeitung der Degenerationsprodukte der Erreger. Worauf die Verschiedenheit der Erregerdegeneration überhaupt beruht, ist schwer zu sagen. Wir können hierüber nur Vermutungen äußern. Es könnte sich um eine biologische Abart des Erregers handeln, ebenso aber auch um eine eigenartige Abwehr des Wirtes, die die Krankheitskeime zu dieser Sonderform der Degeneration zwingt. Vielleicht mag hierfür sprechen, daß in beiden Fällen von herdförmiger Entmarkung mit Myelopholidenbildung neben der Sonderform der Spirochätendegeneration auch der gewöhnliche Untergangstypus der Spirochäten, allerdings in spärlicherer Zahl, sich fand. Bei Annahme einer biologischen Abart des Erregers müßten wir dann mindestens das Vorhandensein einer Mischung zweier Spirochätenstämme voraussetzen, eines an Zahl der Einzelexemplare schwächer vertretenen Stamms, der zum gewöhnlichen Degenerationstypus führt und eines anderen, mit zahlreicheren Vertretern, der zur nadelförmigen Degeneration Veranlassung gibt. Erst die Sammlung eines größeren Beobachtungsstoffs, die insbesondere auch die senilen Paralysen, bei denen ja Entmarkungsherde überhaupt nicht vorkommen sollen, die infantilen Paralysen und die LISSAUERSchen Paralysen, bei denen herdförmige Markscheidendestruktionen besonders häufig sein sollen, umfaßt, würde die Aussicht auf eine Entscheidung der Alternative zwischen biologischer Abart des Erregers und eigenartiger Abwehr des Wirtes auf Grund besonderer

konstitutioneller Momente desselben erhöhen. Dabei besteht ja auch noch die Möglichkeit, daß beide Faktoren zugleich eine Rolle spielen. Ich halte aber, bei der infolge unserer therapeutischen Erfolge eingetretenen Verminderung der Syphilishäufigkeit und wegen der durch die moderne Infektionstherapie bedingten Spirochätenarmut oder Spirochätenlosigkeit paralytischer Gehirne die Hoffnung auf eine Lösung der genannten Fragen für recht gering.

Noch eines ist zu betonen: die allgemeinpathologisch bedeutsame Erscheinung, daß eine Sonderform des Untergangs von Krankheitserregern einerlei, durch welches ursächliche Moment sie auch hervorgerufen sei, eine Sonderform des Gewebserfalls bedingt. Je mehr wir in die Beziehungen zwischen den Krankheitserregern und den mittelbar oder unmittelbar durch sie hervorgerufenen Gewebsveränderungen einzudringen versuchen, desto deutlicher wird uns vor Augen geführt, daß wir manchen Krankheitserregern viel mehr unmittelbare Gewebsschädigungen zutrauen dürfen, als wir es bisher geahnt haben. Wir leiten hieraus zum mindesten *die* Forderung ab, über mittelbare Erregerwirkungen und ursächliche Zwischenglieder in Form eigenschädlicher Reaktionen des Wirtskörpers selbst erst dann etwas auszusagen, wenn positive Beweise vorliegen.

III. Die Anwendung des neuen Verfahrens auf die Erforschung der multiplen Sklerose.

Wenn die multiple Sklerose eine Infektionskrankheit ist, woran wir wohl kaum mehr zweifeln können, so ist ihr Erreger ätiologisch noch umstritten. Die neuen englischen Forschungen (CHEVASSUT, PURVES-STEWART), die bisher nur im Kulturverfahren mit Hilfe eines besonderen Dunkelfeldnachweises und nicht im fixierten und gefärbten Präparat auffindbare eigentümlich rundliche dem Virus der Pleuropneumonie ähnliche wachstumsfähige Gebilde („Spherula insularis“) ergeben haben, sind bis heute nicht bestätigt worden (s. hierzu auch später S. 450).

So müssen wir auf unserem Standpunkt bestehen, daß der Erreger der multiplen Sklerose noch nicht bekannt ist. Auch die Gruppe, der der vermutete Erreger zugehört, können wir nicht bestimmen. Wir wissen weiter nicht, wann und wie der Erreger in den Körper des erkrankten Menschen hinein kommt und wann er in das Zentralnervensystem eintritt. Wir wissen nicht, wo im Zentralnervensystem er sich mit Vorliebe ansiedelt und schließlich ist es unklar, wann und wie er im Nervensystem zugrunde geht. Alle diese Einzelprobleme mögen wie Glieder einer Kette ineinander verschlungen sein, jedoch keineswegs so, daß die Beantwortung einer einzelnen Frage nun die Lösung aller übrigen Probleme einschließt oder die mangelnde Klärung eines Teilproblems die Möglichkeit der Beantwortung anderer Einzelfragen ausschließt. Wir kennen z. B. Infektionen, deren Eintrittswege in das Zentralnervensystem trotz der Unbekanntheit des Erregers infolge der dabei auftretenden Gewebsschädigungen anatomisch verfolgbar sind (experimentelle Herpesencephalitis). Wir kennen in anderen Fällen Reaktionsprodukte eigener Art im Gewebe mit Bevorzugung bestimmter Hirnteile (z. B. Ammonshorn), die wir entweder auf Untergangserscheinungen des uns unbekanntes Erregers oder auf ein Wechselspiel zwischen Erreger und Zellreaktionen im Gewebe zurückzuführen haben.

Etwas derartiges sehen wir z. B. bei den NEGRISCHEN Körperchen der LYSSA oder bei den JOESTSCHEN Körperchen der BORNASCHEN Krankheit. Auch bei der progressiven Paralyse sind uns ja mit meinem neuen Verfahren typische intracelluläre Untergangs- und Abbauerscheinungen der Spirochäten bekannt geworden, die den Kreis unseres Wissens bezüglich des Auftretens und der Verteilung der Spirochäten im Zentralnervensystem erweitern.

So müssen wir also bei der multiplen Sklerose, auch wenn der Erreger noch unbekannt ist, uns mit allen vorhin genannten Einzelfragen getrennt befassen, besteht doch die Möglichkeit einer Beantwortung einzelner Probleme, selbst wenn die Aufklärung der Hauptfrage nach Aussehen und Art des Krankheitserregers noch nicht geglückt ist.

1. Allgemeines über Krankheitserreger, Infektion und Nervensystem mit besonderer Bezugnahme auf die multiple Sklerose.

Für das Verständnis der Infektionskrankheiten des Zentralnervensystems ist eine möglichst umfassende Kenntnis aller Lebensäußerungen der Krankheitserreger von größter Bedeutung. Hier ist freilich unser Wissen noch äußerst mangelhaft. Von einer großen Zahl von Infektionskrankheiten kennen wir den Erreger nicht, ja oft noch nicht einmal die Zugehörigkeit zu einer bestimmten Gruppe von Erregern. Aber selbst in den Fällen, wo die Erreger bekannt sind, sind ihre Lebensverhältnisse in und außerhalb des befallenen Wirtskörpers noch recht wenig erforscht. Haben wir doch in der menschlichen Pathologie, aber auch bei unseren Versuchstieren einen vielgestaltigen Makroorganismus vor uns und damit wird die Erforschung biologischer Vorgänge der Parasiten und ihrer Verbreitung in den einzelnen Organsystemen und Organen des Wirtstieres außerordentlich erschwert.

Wollten wir es unternehmen, eine ins einzelne gehende *Einteilung der Infektionskrankheiten* des Zentralnervensystems auf der Grundlage biologischer und morphologischer Erregermerkmale vorzunehmen, so müßten wir versagen. Wer die einmütige Ablehnung oberflächlicher Einteilungsversuche der Infektionskrankheiten des Zentralnervensystems auf der Würzburger Tagung der Gesellschaft Deutscher Nervenärzte im Jahre 1929 von seiten aller Sachverständiger miterlebt hat, wird sich scheuen, ein Einteilungsschema aufzustellen, bevor nicht die Lösung einer Reihe von Vorfragen geglückt ist.

Bei der multiplen Sklerose haben wir vorläufig nur den einheitlichen Gewebefund im Zentralnervensystem als sichere Grundlage der Erregerwirksamkeit zur Verfügung. Vom Standpunkt der vergleichenden Krankheitsforschung aus kann es nicht wertlos sein, zu erfahren, wie bei allen möglichen anderen durch einen bekannten Erreger verursachten Infektionen die Noxe am Zentralnervensystem sich auswirkt und wie im besonderen eine Anwendung dieser Erkenntnisse auf die Erforschung der multiplen Sklerose möglich ist. Ich kann hier, was den ersten Punkt angeht, auf die ausgezeichneten Ausführungen von SPIELMEYER in seinem Referat „Infektion und Nervensystem“ 1929 und auf das Encephalitiskapitel von SPATZ im BUMKESCHEN Handbuch der Geisteskrankheiten 1930 verweisen.

Wir entnehmen hieraus, daß ein und derselbe Krankheitserreger die verschiedensten Veränderungen am Zentralnervensystem setzen kann: Kreislaufstörungen, selbständige

Degenerationen, reaktive Gliawucherung, unabhängig auftretende Bindegewebsgefäßreaktionen etwa im Sinne leuko- und lymphocytärer Infiltrationen kommen als Auswirkung von Infektionskrankheiten im Zentralnervensystem zweifellos vor. „Bei ganz verschiedenen Infektionskrankheiten finden sich Gemeinsamkeiten in den Gewebsbildern und bei ursächlich gleichen Prozessen starke histologische Abweichungen voneinander“. „Wo eine Schädlichkeit eine krankhafte Störung der lebendigen Abwehrmechanismen hervorruft, sind die Gewebsbilder in den Grundzügen übereinstimmend, gleichviel ob es sich um die Auswirkung visibler oder invisibler Noxen handelt, um infektiös-toxische Schädlichkeiten, um Vergiftungen exogener Art oder auch um Reaktionen von endogen körpereigenen, selbst organ-eigenen Stoffwechsel- und Zerfallsprodukten. Denn immer wird der gleiche Abwehrapparat in Funktion gesetzt“ (SPIELMEYER).

SPATZ hat den Versuch unternommen, auf Grund der *Ausbreitungsprozesse* der histologischen Gewebsveränderungen eine Einteilung der echten Hirnentzündungen, der Encephaliden zu geben. Er lehnt es ab, auf die *Art der histologischen Gewebsveränderungen* allein eine Einteilung der einzelnen Encephalitisformen aufzubauen und gelangt durch das Studium der *Ausbreitung* der encephalitischen Reaktionen zu 6 wohl charakterisierten Typen, je nach der Verteilungsweise der encephalitischen Reaktion. Ich kann hier auf die von SPATZ aufgestellten Typen der Verteilung (1. Meningoencephalitis, 2. metastatische Herdencephalitis, 3. kontinuierliche Polioencephalitis, mit Bevorzugung des Endhirns, Paralysetypus, 4. fleckförmige Polioencephalitis mit Bevorzugung des Hirnstamms, Encephalitis epidemica-Typus, 5. herdförmige Entmarkungencephalitis, Typus der akuten multiplen Sklerose, 6. diffuse perivenöse Herdencephalitis, Typus der Encephalitis post vaccinationem) nicht näher eingehen und betone nur, daß SPATZ selbst mit dieser Einteilung nicht den Anspruch macht, etwas durchaus Endgültiges zu bieten, er will außerdem aus diesem Einteilungsversuch keinerlei Schlüsse auf *biologische* oder *ätiologische Verwandtschaften der Erreger* gezogen wissen.

SPATZ gibt weiter an, daß Toxine an und für sich die Fähigkeit zur Erzeugung entzündlicher Veränderungen im Gehirn haben. Jedoch behauptet er für die Toxine eine „mildere“ diffuse Reizwirkung, da die im Blute kreisenden toxischen Stoffe, „wenn sie überhaupt die Schranken überschreiten, offenbar in diffuser Verteilung eingeführt werden und nicht in solchen Mengen, daß sie örtlich als Reiz für die entzündliche Reaktion in Betracht kämen“. Da also die *konzentrierte örtliche Reizwirkung* praktisch genommen in erster Linie durch das Auftreten von *Mikroorganismen bedingt* werde, so könne man sagen, daß *echte Encephalitis* eine *örtliche Erregerwirkung* ansage.

In voreiliger Konstruktion wurde versucht, die multiple Sklerose einer Gruppe von Infektionskrankheiten einzugliedern, die durch invisible Erreger verursacht werden. Das Virus, auf dem die Encephalitis post vaccinationem und die Encephalomyelitis disseminata beruhe, sei mindestens gruppenverwandt — so wurde behauptet — mit dem der multiplen Sklerose. Da dort ein invisibles Virus eine Rolle spiele, müsse auch die multiple Sklerose durch ein invisibles Virus verursacht und dieses mit den Erregern anderer Encephalomyelidengruppenverwandt sein, was sich auch in der Eigenart der Gewebsreaktion zeige. Die übereinstimmende Ansicht aller auf diesem Gebiet maßgebenden Forscher geht dagegen dahin, daß es unmöglich ist, durch Bakterien bedingte Encephaliden und durch invisible filtrierbare Virusarten erzeugte Encephalitisformen *nach der Art der Gewebsreaktion* zu trennen (SPIELMEYER, SPATZ). Wir könnten kaum einen größeren Fehler begehen, als wenn wir annehmen wollten, bei den durch invisible Virusarten erzeugten Infektionen des Zentralnervensystems reagiere das Gliagewebe zuerst, bei den bakteriellen dagegen das Gefäßstützgewebe. In rein gliösen Wucherungen können z. B. Staphylokokken liegen und in reinen Gliaherden Trichinellen. Vom biologischen Standpunkt aus warnt JAHNEL davor, a priori verwandtschaftliche Beziehungen zwischen denjenigen Ultramikroben zu konstruieren, die Krankheiten *eines* einzelnen Organes verursachen. Beim Studium der invisiblen Ansteckungstoffe, deren Existenz wir ja nur aus ihrer Fähigkeit der Erzeugung einer Krankheit mit mehr oder weniger kennzeichnendem anatomischem Substrat erschließen können, sei überhaupt allergrößte Vorsicht am Platze. Es hat für uns wirklich gar keinen Zweck, auf die vagen Denkmöglichkeiten der Zugehörigkeit der multiplen Sklerose zu angeblich gruppenverwandten, durch invisible Erreger verursachten Encephaliden näher einzugehen und die hypothetische Gemeinsamkeit der Verursachung dieser Infektionen des Zentralnervensystems zu erörtern. Ist es ja noch völlig ungewiß, ob der Erreger der

multiplen Sklerose zu den invisiblen Ansteckungsstoffen gehört und selbst, wenn er dazu gehören würde, so ist damit noch lange nicht gesagt, daß alle unter der Grenze der mikroskopischen und vielleicht auch der ultramikroskopischen Sichtbarkeit liegenden Ansteckungsstoffe biologisch und morphologisch ähnlich und verwandt sein müssen. Ich kann hier nur JAHNELS Worte unterstreichen, wenn er sagt, er vermöge keinerlei Gewinn darin zu erblicken, wenn man ohne jegliche Unterlagen das noch unbekannte ätiologische Agens der multiplen Sklerose in das Reich der submikroskopischen Parasiten hineinprophezeie.

Erkennen wir an, daß die multiple Sklerose eine Krankheitseinheit darstellt, daß sie weiterhin höchstwahrscheinlich eine Infektionskrankheit des Zentralnervensystems ist und daß ihr Erreger noch unbekannt ist, so werden wir zur Aufklärung dieses pathogenetisch noch so unklaren Krankheitsvorganges die vergleichende Betrachtung von irgendwie histologisch erfaßbaren Herdbildungen im Zentralnervensystem bei *anderen* Infektionen desselben heranzuziehen versuchen. Ich kann auf diese vergleichenden Forschungen hier im einzelnen nicht eingehen und erwähne nur die interessanten Ergebnisse der Arbeiten von DÜRCK über die kleinen knötchenförmigen Gliawucherungen bei Malaria und anderen Infektionskrankheiten (Chagaskrankheit), die glösen Fleckfieberknötchen SPIELMEYERS, die häufigen herdförmigen Gliaproliferationen bei der epidemischen Encephalitis, der epidemischen Kinderlähmung, der BORNASCHEN Krankheit, der Staupeencephalitis und die BABESCHEN Knötchen bei der Lyssa, reine knötchenförmige Gliaproliferationen bei Sepsis mit dem Nachweis von Staphylokokken innerhalb solcher Knötchen. Alle solche Herdbildungen sind von denen der multiplen Sklerose zu unterscheiden, weil, abgesehen von anderen histologischen Differenzen, bei ihnen der Entmarkungsvorgang der im Herde liegenden Markscheiden sich ganz anders gestaltet, wenn er überhaupt vorkommt. Einzig und allein die herdförmigen Entmarkungen bei progressiver Paralyse entsprechen im allgemeinen dem Typus der Entmarkung bei multipler Sklerose. Gerade die herdförmige Gestaltung der genannten Gliaproliferationen ist aber besonders interessant und eine Analogie zu vielen anderen exogenen Krankheitsprozessen. Damit soll freilich nicht gesagt sein, daß es nicht auch einen diffusen Typus der Encephalitis gibt, daß also die Infektionserreger im Zentralnervensystem auch zu diffus verbreiteten Encephaliden führen können. Ich brauche hier nur an die von SPATZ aufgestellten Typen der kontinuierlichen Polioencephalitis im Sinne des Paralysetypus und an die diffuse perivenöse Herdensephalitis nach Vaccination zu erinnern.

Bei der multiplen Sklerose steht aber jedenfalls der *herdförmige Entmarkungsprozeß* völlig im Vordergrund, er beherrscht durchaus das anatomische Bild und wenn wir die Beziehungen zwischen dem vermutlichen Erreger und der Gewebsreaktion untersuchen wollen, so müssen wir von diesem besonderen Typus der Gewebserkrankung ausgehen.

Daß kein anderer Gewebsprozeß herdförmige Entmarkungen macht, „die in allen Stücken der multiplen Sklerose ähnlich sind wie die Paralyse“ (SPIELMEYER), haben wir eben schon hervorgehoben. Es wäre aber vollkommen unrichtig, wollten wir nun aus der Ähnlichkeit solchen herdförmigen Markfaserschwundes die Identität oder auch nur die Gruppenverwandtschaft des Krankheitserregers erschließen. Herdförmige Entmarkungen sind gewiß nicht nur auf die multiple Sklerose oder die progressive Paralyse beschränkt. Wir sehen auch bei atherosklerotischen Prozessen, bei unvollständigen Erweichungen, bei der perniziösen Anämie und anderen Blutkrankheiten, Leukämie (FRIEDRICH SCHULTZE, NONNE) eigentümliche, herdförmige Entmarkungsvorgänge, vor allem im Rückenmark bei den letztgenannten Krankheiten. Daß daneben *im Gehirn* herdförmige glöse Wucherungen bei perniziöser Anämie mit oder ohne Blutungen (SCHRÖDER, SPIELMEYER, H. DÜRCK),

bei Skorbut (SPIELMEYER), bei Leukämie und sekundären Anämien verschiedener Ätiologie (H. DÜRCK) vorkommen, darauf soll hier nur hingewiesen werden. Gerade bei der perniciösen Anämie handelt es sich wohl sicher um eine toxische Entstehung der Rückenmarksveränderung, was ja auch gleichartige Befunde bei anderen Stoffwechselkrankheiten, wenn sie nur mit schwerer Kachexie verbunden sind, wahrscheinlich machen. So habe ich bei schweren Krebskachexien die LICHTHEIMschen Herdchen der sog. Myelitis funicularis (anämischen Spinalerkrankung) feststellen können und NONNE weist neuerdings darauf hin, daß er solche Veränderungen in zwei Fällen von Skorbut sowie in Fällen von Kachexie auf der Basis von chronischem Alkoholismus usw. gefunden hat. Aber: Histologisch fehlen bei den LICHTHEIMschen Herdchen alle Zeichen von cellulärer Infiltratbildung in den Gefäßwänden und in den Meningen. Meistens sind die LICHTHEIMschen Herdchen um ein Gefäß gruppiert, der Krankheitsprozeß erstreckt sich abgesehen von der herdförmigen Entmarkung auch auf die Achsenzylinder, ja zunächst können sich *lediglich* an den Achsenzylindern krankhafte Veränderungen zeigen. REDLICH betont im Gegensatz zu BIELSCHOWSKY, daß die für die Entmarkungsherde der multiplen Sklerose und bei progressiver Paralyse so charakteristische Persistenz der Achsenzylinder in den Herdchen der anämischen Spinalerkrankung nur vereinzelt vorkommen dürfte.

Im histologischen Gesamtbild der herdförmigen Entmarkung bei multipler Sklerose liegt zweifellos eine ausreichende Möglichkeit der Unterscheidung gegenüber ätiologisch andersartigen Entmarkungsvorgängen begründet. Die neben dem herdförmigen Markfaserschwind sich findenden lymphocytären und plasmacellulären Reaktionen in den Gefäßwänden und in den Meningen erlauben, auch wenn wir von den Unterschieden in der Verteilung der Entmarkungsherde und von ihrem histologisch verschiedenen Charakter bezüglich der Gliastrukturen und des Verhaltens der Achsenzylinder absehen, eine sichere Abtrennung von anderen Entmarkungsvorgängen. Wir dürfen den histologischen Gewebeprozeß und seine Ausbreitung bei multipler Sklerose wenigstens *dafür* in Anspruch nehmen, daß wir hieraus eine ätiologische Einheitlichkeit der Krankheit ableiten. Die multiple Sklerose ist eine Krankheitseinheit, darüber besteht nicht der geringste Zweifel mehr, eine sekundäre multiple Sklerose, etwa im Sinne STRÜMPPELLS und EDUARD MÜLLERS brauchen wir heute nicht mehr anzuerkennen.

Die Entscheidung aber, ob die multiple Sklerose eine Infektionskrankheit ist, kann das histologische Bild nicht geben. Aus anderen hier nicht näher zu erwähnenden Gründen halten wir die Verursachung der multiplen Sklerose durch einen lebenden Krankheitskeim für sehr wahrscheinlich. Und wenn wir dann das histologische Bild unter dem Gesichtspunkt der wahrscheinlich infektiösen Ätiologie dieser Krankheit betrachten, so finden wir nichts, was gegen diese Verursachung spräche. Eine gewisse Symmetrie der Entmarkungsherde, besonders im Rückenmark und der Medulla oblongata liegt bei multipler Sklerose zweifellos vor. Diese Symmetrie der Herde, z. B. im Vorder- und Hinterstrang weist nach REDLICH auf ein beiden symmetrischen Partien gemeinsames Gefäßgebiet hin, die Verteilung mancher Herde im Rückenmark, verlängerten Mark und Brücke in Ausdehnung und Form entsprechend der Gefäßversorgung lege der Gedanken nahe, „als sei ein schädliches Agens aus dem Gefäß ausgeströmt und habe im Parenchym seine Wirkung entfaltet, förmlich, wie ein Tintenklecks auf einem Löschpapier sich ausbreitet“, und eine solche Symmetrie der Herde sei schwer mit der Annahme eines lebenden Virus zu vereinigen. Ich bin nicht dieser Ansicht, denn zweifellos kommen auch viele Herde bei multipler Sklerose vor, worauf übrigens auch REDLICH selbst hinweist, die mit Gefäßbezirken nicht übereinstimmen, und wenn wir die Herde an Serienschnitten studieren, so findet sich eine *ausgesprochene Inkongruenz* zwischen der Ausbreitung des

Gefäßbezirkes und derjenigen der Entmarkung. Aber selbst wenn man eine gewisse Abhängigkeit vom Blutgefäßverlauf zugibt, so ist damit keineswegs die Annahme eines lebenden Erregers widerlegt. Die Ausbreitung des Erregers könnte ja von irgend einem Teil der Blutgefäße aus erfolgen; dies müßte keineswegs die Blutbahn, das Lumen selbst, sein, es könnte auch ein Teil der Gefäßwand hierfür in Betracht kommen.

Wenn die multiple Sklerose eine Infektionskrankheit ist, so werden wir weiterhin nicht umhin können, Fragen zu erörtern, die mit der Anwesenheit des Krankheitserregers im erkrankenden oder erkrankten Gewebe zu tun haben. Dies können wir bis jetzt kaum anders als vergleichend pathologisch tun und ich halte es deshalb für viel wichtiger, bei möglichst vielen ätiologisch einheitlichen Infektionskrankheiten, bevor wir mehr oder weniger konstruktive Einteilungsschemata aufstellen, zunächst umfassend das Verhalten des Infektionserregers unter vielfach abgewandelten experimentellen und anderen Bedingungen zu studieren, die Summe der Gewebsreaktionen kennen zu lernen und den ganzen Vorgang des infektiösen Leidens vom Eintritt des Krankheitserregers bis zum Tode oder zur Ausheilung zu untersuchen und dann erst Vergleiche mit der multiplen Sklerose anzustellen.

Eine besondere, vor jedem Versuch der Aufstellung eines Einteilungsschemas zu lösende Vorrage hat sich neben den Fragen der Eintrittszeit, Eintrittshäufigkeit und Eintrittspforte ins Zentralnervensystem auch mit der Anwesenheit und Verweildauer (Persistenz) der Infektionserreger zu befassen. Wie lange bleibt ein Erreger im Zentralnervensystem haften? Warum wird er persistent? Genügt schon ein kurzes Verweilen, um die histologische Reaktion hervorzubringen? Ist eine Persistenz möglich, ohne daß es zu erkennbaren Schädigungen des Gewebes kommt? Wie verhält es sich mit der Anzahl der persistierenden Erreger? Solche Fragen ließen sich noch leicht vermehren, darauf kommt es uns aber hier nicht an. Vielmehr müssen wir zuerst darüber im klaren sein, welche Formen der Anwesenheit und Persistenz von Erregern im Zentralnervensystem es geben mag.

Allgemein sind folgende Möglichkeiten denkbar:

- a) Der Krankheitserreger ist im erkrankten Gewebe noch vorhanden.
- b) Er ist schon zugrunde gegangen.
- c) Er war nie im erkrankten Gewebe vorhanden, sondern die Gewebsschädigung ist auf irgendwelche, nur indirekt mit dem Erreger in Zusammenhang stehende Verhältnisse zurückzuführen (Toxine, körper- oder organeigene Noxen, die irgendwie nur mittelbar durch die Anwesenheit des Erregers an ganz anderen Stellen des Körpers bedingt sind).

Wenn wir ferner das *Verweilen* von Infektionserregern bei den verschiedensten Infektionskrankheiten des Nervensystems ins Auge fassen, so ergeben sich eine Reihe von verschiedenen Verhaltensweisen der Krankheitserreger hinsichtlich ihrer Persistenz *im Zentralnervensystem*:

1. Dauerndes Fernbleiben des Erregers aus dem Zentralnervensystem.
2. Eindringen von Krankheitserregern ins Zentralnervensystem mit baldigem Untergang derselben, also keine Persistenz mit
 - a) Verschwinden der ursprünglichen Krankheitserscheinungen, oder
 - b) Fortdauer derselben und Fortschreiten der Gewebsprozesse.
3. Eindringen von Mikroben in das Zentralnervensystem mit *apathogener* und *inaktiver Persistenz*, d. h. ohne Entwicklung einer Infektionskrankheit.
4. Eindringen von Mikroben in das Zentralnervensystem mit *zunächst apathogener* und *inaktiver Persistenz*, und Möglichkeit der *Wandlung* der inaktiven in eine pathogene Persistenz. *Aktivierung der inaktiven Persistenz* unter dem Einfluß irgendwelcher Reize.

5. Erzeugung einer generalisierten Infektionskrankheit mit schließlicher inaktiver Persistenz der Erreger nur im Zentralnervensystem. Inaktive Persistenz nach vorausgegangener allgemeiner Infektion.

6. Erzeugung einer Infektionskrankheit mit Eindringen der Erreger ins Zentralnervensystem, Persistenz derselben und fortdauernder, zum Teil in Schüben verlaufender aktiver Lebensbetätigung des Krankheitskeims (Fortpflanzung innerhalb des Zentralnervensystems), aktive Persistenz mit der Unterform der Verwandlung in zeitweilige Inaktivität, *intermittierende aktive Persistenz*.

In die erstgenannte Gruppe wäre das Verhalten des Erregers beim Tetanus und bei der Diphtherie zu rechnen, in die zweite unter a) vielleicht das Verhalten der Erreger der HEINE-MEDINSCHEN Krankheit und unter b) können wir als Beispiel eine Erscheinung anführen, die bei der lethargischen Encephalitis sich findet: Die Nigradegeneration bzw. der Parkinsonismus bei dieser Krankheit. Ich selbst stehe im Gegensatz zu JAKOB allerdings auf dem Standpunkt, daß wir auch in den Spätstadien des Leidens noch eine Anwesenheit und eine Persistenz des Virus, allerdings in stark örtlicher Bindung, annehmen müssen. Beweisen kann ich diese meine Anschauung allerdings nicht, ebensowenig freilich wie JAKOB das Weiterschreiten des histologischen Prozesses bei fehlender Persistenz des Virus mit schlüssigen Gründen belegen kann. Hierher würde auch das von LEVADITI unter dem Namen der „Neuroinfektions mortelles autostérilisable“ beschriebene Phänomen gehören, bei dem ein tödlicher Ausgang infolge der Infektion eintritt, ohne daß dann der Virusnachweis im Zentralnervensystem selbst gelingt. LEVADITI hat meiner Ansicht nach ohne ausreichende Beweisführung aus der Unmöglichkeit des biologischen und anderweitigen Nachweises des Virus geschlossen, daß hier nun auch der Erreger schon zu Lebzeiten trotz tödlichen Ausgangs der Infektion zugrunde gegangen ist. Die Möglichkeit ist ja durchaus gegeben, daß die Abwehrreaktion des lebenden Gewebes die Erreger vernichtet und dabei selbst schwere, letal wirkende Körperschädigungen hervorruft. Ja, auch ein fermentatives oder irgendwie andersartig bedingtes Weiterschreiten des Gewebeprozesses könnte stattfinden, ohne daß der Erreger selbst noch weiter wirksam ist. Die fortschreitende Gewebsschädigung kann gewiß schließlich ohne weitere Anwesenheit und Wirksamkeit des Erregers zum Tode des befallenen Makroorganismus führen; aber eine schlüssige Beweisführung, daß es so ist, steht meiner Ansicht nach bei allen hierfür in Anspruch genommenen Infektionskrankheiten (Hühnerpest, Spätstadium der Poliomyelitis) noch aus. Fällt die Überimpfung von virushaltigen Geweben beim selben Krankheitsträger im Frühstadium der Erkrankung positiv aus, im Spätstadium und nach dem Tode dagegen negativ, so ist damit nicht bewiesen, daß das Virus zugrunde gegangen ist. Es könnte ja auch in eine biologisch irgendwie unwirksame, bei Überimpfung apathogene Form übergegangen sein. Als Beispiel für die dritte Gruppe wäre etwa das Verhalten des Herpesvirus beim Menschen zu nennen, das ohne Krankheitserscheinungen zu machen, auch im Liquor des gesunden Menschen vorhanden zu sein scheint. Vielleicht dürfen wir hierher auch das Verhalten der Pallida im Gehirn der Maus rechnen. Daß die Entstehung der Encephalitis post vaccinationem der vierten Gruppe zugehört, dafür haben wir, wenn auch keine Beweise, so doch Anhaltspunkte, insofern das verantwortlich zu machende Virus schon längere Zeit vor der eigentlichen Erkrankung im Gehirn oder im Körper anwesend sein könnte. Die von PONDMAN und ALDERSHOFF beschriebene Häufung von Bipolariseseptikämien bei Kaninchen nach Vaccination weisen darauf hin, daß durch Vaccination inaktiv persistierende Erreger aktiviert werden und so Krankheiten entstehen können. So ließe sich vielleicht auch ein im Gehirn inaktiv persistierender Erreger durch irgendwelche andersartige Neuinfektion aktivieren. Einen Beweis für einen solchen Fall haben wir aber bisher keineswegs. Es ist PLAUT völlig Recht zu geben, wenn er betont, daß das Wenige, was wir bisher über den Einfluß einer neuen Infektion auf eine bereits bestehende cerebrale Erregeransiedlung wissen, nicht gerade für eine Wirkung im Sinne der Aktivierung, sondern eher für das Gegenteil spreche. Als Beispiel für den fünften Fall erwähne ich die Spirochätenpersistenz im Zentralnervensystem während der Immunperiode bei der Recurrensinfektion des Menschen, der Ratte und der Maus. Hier hat man von einer Neurotropie gesprochen. Demgegenüber ist folgendes zu betonen: Entweder sucht der Krankheitserreger nach seinem Eintritt in den Wirtskörper sofort das Nervensystem auf, siedelt sich in ihm an und wirkt hier krankheitserzeugend oder es kommt in der Frühperiode nach Eintritt der Krankheitserreger lediglich zu einer Blutinfektion, die schließlich abklingt und mit einem Schwinden der Erreger aus der Blutbahn endigt. Dabei kann es dann zu einem Durchtritt der Krankheitskeime durch die Gefäßwand und zu einem Eindringen in besonders bevorzugte Organe

kommen. Gehört das Nervensystem zu einer solchen Bevorzugung, so kann man von Neurotropie reden. In ähnlicher Weise mag auch eine zunächst allgemeine Durchseuchung *sämtlicher Organe* erfolgen, mit schließlicher Bevorzugung nur eines Organsystems. Bei der inaktiven Persistenz in der Spätperiode der Recurrenserkrankung liegt insofern ein Sonderfall vor, als die eigentliche Erkrankung schon völlig abgeklungen ist. Hier dürfen wir also eine inaktive Persistenz annehmen, mit der parallel der eigenartige Neurotropismus einhergeht. Experimentelle Beeinflussungen dieser Neurotropie sind möglich und damit eine gewisse Aufklärung ihres Zustandekommens. So hat SCHLOSSBERGER nachgewiesen, daß Syphilis-spirochäten neurotrop für das Kaninchen werden, wenn man mit ihnen vorher Passagen durch Mäusegehirne macht. PLAUT hat festgestellt, daß der Truffistamm durch Mäusegehirnpassagen für das Kaninchen neurotrop gemacht werden kann, dagegen der Nichols- und Mulzerstamm nicht. Die Verweildauer der Recurrensspirochäten im Mäusegehirn läßt sich ebenfalls nach PLAUT durch Rattengehirnpassagen und durch eingeschobene Kaninchengehirnpassagen verlängern. Ich selbst konnte durch Parabioseversuche und durch kombinierte Verwendung von Immunsrum, Gehirnschubstanz und Spirochäten das Zustandekommen der Neurotropie bei der Recurrensratte etwas aufklären.

Die Persistenz bleibt natürlich nicht während der ganzen Lebensdauer der Tiere bestehen; schließlich kommt es, nach meinen Erfahrungen bei Recurrens oft erst nach recht langer Zeit (viele Monate), zu einem Untergang der Krankheitserreger.

Die *intermittierende aktive Persistenz* finden wir bei der Syphilis in ausgesprochener Form. Auch bei anderen chronischen Infektionskrankheiten (wie Tuberkulose, Lepra, afrikanische Schlafkrankheit) dürfen wir wohl mit ihr rechnen.

Anwesenheit und Verweildauer der Erreger im befallenen Tierkörper und besonders im Zentralnervensystem kann demnach unter den verschiedensten Formen vor sich gehen. Wir haben nunmehr die Aufgabe, *bei der multiplen Sklerose* zu prüfen, ob und welche Hinweise für eine Erregerpersistenz und für welche Form derselben vorhanden sind. Hier braucht die Erregeranwesenheit und ihre Persistenz zunächst überhaupt keine anatomisch greifbaren Veränderungen zu machen und wenn sie solche macht, können die Erreger schon wieder verschwunden sein, bevor der anatomische Prozeß zum Stillstand gekommen ist. Im histologischen Bild sehen wir ja nur eine Momentaufnahme eines langen Entwicklungsprozesses, der in Reaktionen des Gewebes auf die Erreger, in Gegenreaktionen der Erreger gegen die Abwehrstoffe des Wirtskörpers und in weiteren Gewebsveränderungen vor sich geht. Wissen wir doch, daß Gewebsreaktionen im Sinne histologisch nachweisbarer Veränderungen zu keiner Zeit als sichere Zeichen einer unmittelbaren Anwesenheit der Erreger selbst gedeutet werden können, selbst wenn ein Erreger biologisch nachweisbar ist. Von Erregern gebildete Stoffe rein humoraler Art können pathologische Gewebsveränderungen an Stellen hervorrufen, an die die Erreger nie hingekommen sind.

Man entnimmt hieraus, wie schwierig es ist, aus histologischen Veränderungen auf Erregeranwesenheit und Erregerpersistenz zu schließen. Damit ist natürlich nicht gesagt, daß eine Gewebsveränderung nicht die Folge einer örtlichen Erregerwirkung sein *kann*. Erregeranwesenheit und Zeichen einer Erregerwirkung sind aber dabei wohl zu unterscheiden; die Erregeranwesenheit kann kurz sein, während die Zeichen der Erregerwirkung im Gewebe lange nachhalten. So zeigt dann die Gewebsveränderung lange nach dem Untergang oder dem Abwandern des Erregers nur die früher irgendwann einmal gewesene Ortsansässigkeit des Krankheitskeimes an. Wir besitzen also im günstigsten Fall bei der multiplen Sklerose in den herdförmigen Gewebsveränderungen nur „Visitenkarten“ der Erreger und wir können nicht sagen, wann der Besuch der geweblich veränderten Stelle durch den Erreger stattgefunden hat.

Es wäre außerordentlich erfreulich, wenn *irgend ein histologisches Einzelmerkmal* uns die jetzige oder auch nur die frühere Anwesenheit des Erregers an Ort und Stelle anzeigen würde. Die Ansicht, Plasmazellen seien ein Zeichen für die Anwesenheit eines aktiven Virus im Zentralnervensystem, ist zweifellos unrichtig. Wissen wir ja doch, daß Plasmazellen in Gefäßcheiden auch bei einer großen Zahl von nichtinfektiösen Krankheiten des Zentralnervensystems sich finden. Wir wissen aus der Paralyseforschung, daß Spirochäten an Stellen vorkommen, wo keine Plasmazellen da sind und umgekehrt Plasmazelleninfiltrate da, wo keine Spirochäten sich finden. Argumente dagegen, daß die Plasmazellen gewissermaßen einen Indicator für das Vorhandensein eines aktiven Virus darstellen, ließen sich noch viele anführen. Wir kennen aber überhaupt *kein histologisches Einzelmerkmal*, das für das Vorhandensein eines lebenden Erregers pathognomonisch wäre. Auch bei Betrachtung *histologischer Syndrome* ergibt sich nichts, was uns auf eine frühere oder noch vorhandene Erregeranwesenheit im Gewebe hinweisen würde. Wenn wir uns fragen, was die früheste und empfindlichste Reaktion des Gewebes auf die örtliche Anwesenheit eines Krankheitserregers überhaupt ist, so bekommen wir die verschiedensten Antworten. Einmal ist es eine eigenartige plasmatische Gliareaktion, ein andermal ein eigenartiger Zellvermehrungsvorgang am Gefäßbindegewebe, wieder ein anderes Mal sehen wir Erreger im Gewebe liegen, ohne daß wir irgend eine Reaktion des Gewebes mit unseren histologischen Verfahren nachweisen können. Es wird danach begreiflich sein, daß von irgend welchen allgemeingültigen Gesetzmäßigkeiten geweblicher Reaktionen auf die Anwesenheit von Erregern nicht die Rede sein kann.

Somit bleibt nichts anderes übrig, als in jedem einzelnen Fall einer Infektionskrankheit des Zentralnervensystems die geweblichen Reaktionen aufs genaueste zu studieren, um auf diese Weise Unterschiede zwischen Frühreaktionen des Gewebes auf die Erregeranwesenheit und Spätreaktionen aufzufinden. Sehen wir uns eine ätiologisch so klare Infektionskrankheit des Zentralnervensystems wie die progressive Paralyse an, so können wir selbst hier auch heute noch mit Ausnahme der miliaren Nekroseherdchen keine einzige Gewebsreaktion nachweisen, die mit der unmittelbaren Erregeranwesenheit sicher zusammenhänge. Dabei ist die Bildung der miliaren nekrotischen Herdchen selten und sie findet sich nur bei einer massiven Verfilzung erheblicher Spirochätenmengen im Gewebe, so daß wir in dieser histologischen Erscheinung eigentlich nur eine Ausnahmereaktion sehen dürfen. Der von mir im 2. Abschnitt, Kapitel D dargestellte Zusammenhang zwischen dem herdförmigen Markfaserschwund bei progressiver Paralyse und einem eigenartigen Typus des Erregeruntergangs in Form spitzer Nadeln stellt einen weiteren Sonderfall dar, wo wir einen Zusammenhang zwischen der Erregeranwesenheit bzw. seinem Untergang und einem alternativen Gewebsprozeß feststellen können. Es wäre aber ganz verfehlt, wollte man etwa sagen, die Pathogenese der herdförmigen Markscheidendestruktion bei der progressiven Paralyse träfe auch für diejenige der multiplen Sklerose zu, hier können ja ganz andere Bedingungen vorliegen. Und selbst bei der progressiven Paralyse *muß* die herdförmige Markscheidendestruktion nicht immer auf dieselbe Art des Erregeruntergangs unbedingt zurückgeführt werden. Es könnte ja auch mehrere von einander verschiedene Entstehungsformen des herdförmigen Markfaserschwundes geben.

So sind wir also nicht in der Lage, auch nur beschränkt gültige Regeln nachzuweisen, die uns in Form geweblicher Veränderungen irgend einen Hinweis auf Erregeranwesenheit oder Erregerwirkung überhaupt geben würden. Wir sind deshalb gezwungen, für jede einheitliche Infektionskrankheit des Zentralnervensystems nach den für sie allein gültigen Zeichen einer geweblichen Reaktion auf die Erregeranwesenheit zu suchen.

2. Gewebsveränderungen als Zeichen einer Erregerwirksamkeit bei multipler Sklerose.

Machen wir uns einmal klar, was wir über die Entstehung der krankhaften Gewebsveränderungen bei multipler Sklerose wissen, so müssen wir sagen, daß von gesicherten Ergebnissen eigentlich so gut wie nichts bekannt ist. Man wird mit Recht sagen, daß diese Unkenntnis ihren Grund in dem Dunkel hat, das über der Noxe lagert. Wenn wir ferner sehen, wie selbst bei der progressiven Paralyse die Zusammenhänge zwischen Erregerwirkung und Gewebsveränderungen noch keineswegs geklärt sind, werden wir einer Lösbarkeit desselben Problems bei der multiplen Sklerose noch skeptischer gegenüberstehen. Und doch ist es nicht *von vornherein* aussichtslos, isolierte Angriffspunkte der noch unbekannteren Noxe der multiplen Sklerose, wenigstens an einzelnen Gewebsbestandteilen, zu *suchen*. Die Auffindung von Einsatzpunkten der ursächlichen Schädlichkeit im Gewebe setzt ja die Kenntnis dieser Schädlichkeit in allen ihren Einzelheiten keineswegs voraus. Die Aussicht auf einen Erfolg unseres Bemühens würde wachsen, wenn wir in der Lage wären, aus der *Art* der geweblichen Veränderungen etwas über die *Zeit* ihrer Entstehung auszusagen. Wenn wir früheste histopathologische Erscheinungen von späteren und ganz späten unterscheiden könnten, so ließe sich vielleicht gerade in den frühesten Stadien der Gewebsveränderung etwas wie eine Kontaktstelle zwischen Noxe und Gewebe nachweisen. Eine ähnliche Überlegung würde gelten, wenn wir imstande wären, feinste Reaktionen irgend eines Gewebsbestandteiles als Frühererscheinung der Herdbildung nachzuweisen. Aus all dem geht hervor, daß für uns nicht nur die einzelnen Gewebsveränderungen an und für sich, sondern auch ihr Alter von der größten Bedeutung sind. Wir werden deshalb zunächst einmal fragen müssen, wie entwickeln sich die Herde und haben wir Anhaltspunkte für die zeitlichen Verhältnisse dieser Entwicklung?

a) Größe der Herde und ihr Alter.

Man wird geneigt sein, eine geringe Ausdehnung von Entmarkungsherden als Zeichen ihrer Jugend auffassen und solche Herde damit als besonders geeigneten Ort für die Auffindung von Kontaktstellen zwischen Noxe und Gewebe anzusehen. Kleine isolierte Herde sind gerne perivascularär gelegen (Abb. 14, 15 u. 16). Die lipoiden Degeneration zeigt dann häufig noch Frühstadien, insofern hier eine celluläre Weiterverarbeitung des Lipoids fehlt und die graue Farbe des lipoiden Abbaustoffes im Markscheidenbild noch eine gewisse Ähnlichkeit mit den Farbreaktionen der unversehrten Markscheiden aufweist. Gewiß haben wir in solchen Herden frühe Stadien der Herdbildung überhaupt vor uns, aber irgend ein Hinweis auf den Angriffspunkt der Noxe fehlt auch in solchen Herdbildungen völlig. Wir sehen, daß diese kleinen perivascularär gelegenen

Entmarkungsherdchen der multiplen Sklerose sehr gerne konfluieren und so schließlich größere Herde bilden, in denen dann die Abhängigkeit von der Gefäßverteilung nicht mehr zum Vorschein kommt. Aber es ist durchaus ungewiß, ob *alle* großen Herde durch das Zusammenfließen kleinerer entstehen. Interessant ist eine Parallele zur progressiven Paralyse, indem auch hier gelegentlich solche perivasculär gelegenen Herdchen in der Rinde und

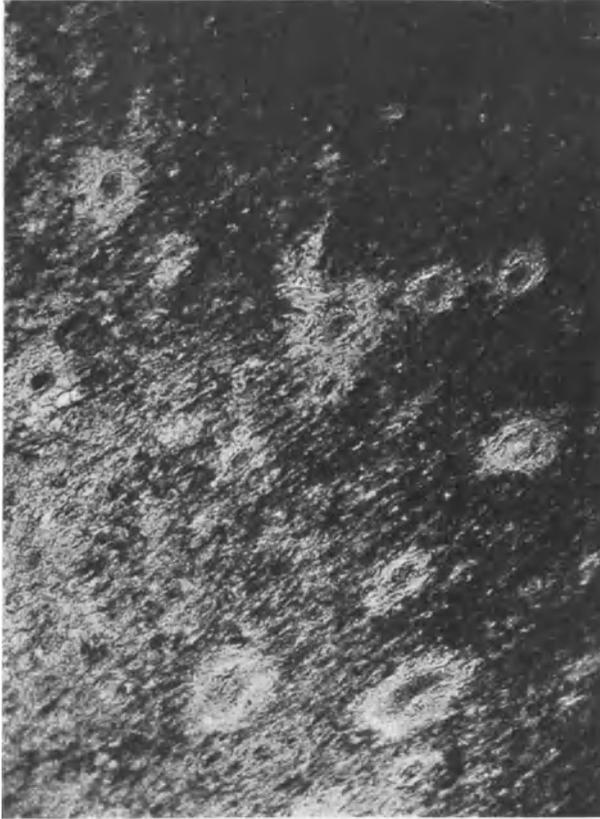


Abb. 14. Multiple Sklerose. Fall HAYBACH. Markscheidenfärbung am Gefrierschnitt.
Perivasculäre Entmarkung am Rand eines großen Entmarkungsherdes.
(Obj. B, Ok. 7 ×, Balguszug 28 cm.)

seltener, aber in deutlicherer Abhängigkeit vom Gefäß in den Markzungen auftreten (s. Abb. 54 u. 55, S. 403). Wir werden späterhin auf diesen eigentümlichen Parallelismus noch einzugehen haben.

b) Die Form der Herde

gibt uns keinen Anhaltspunkt für das Alter desselben oder für irgend eine Beziehung zum Erreger. Wir haben ja eben schon betont, daß kleine Herde in ihrer topischen Lagerung gerne eine Abhängigkeit von der Blutgefäßanordnung zeigen; jedoch trifft dies nicht für alle kleinen Herde zu und diese Abhängigkeit von der Gefäßverteilung ist, wie wir auf Serienschnitten sehr gut verfolgen können, keineswegs kontinuierlich, sie kann beliebig unterbrochen sein. Es sieht

so aus, wie wenn allerdings zunächst die Herdbildung von einem Zentrum ausginge, das durch ein Gefäß dargestellt wird, daß dann aber bald eine auch

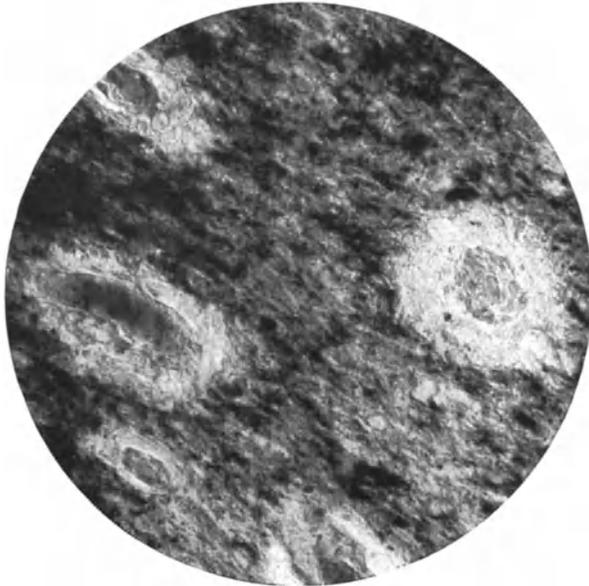


Abb. 15. Stellt einen seitenverkehrt dargestellten Ausschnitt aus der untersten Partie der Abb. 14 dar. (Obj. Immersion $\frac{1}{7}$, Ok. $7\times$, Balgauzug 15 cm.)

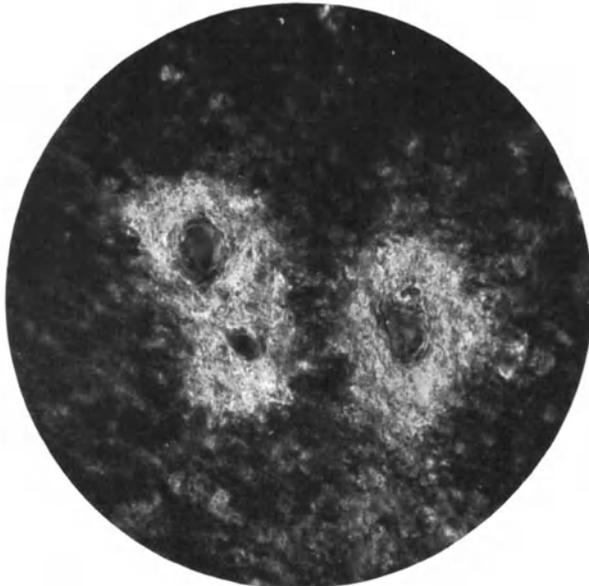


Abb. 16. Isolierte kleine perivaskuläre Entmarkungsherde vom selben Fall. Färbung und Vergrößerung wie Abb. 15.

örtlich erkennbare Loslösung von dieser Bindung erfolgt. Vielleicht dürfen wir aber doch aus der gefäßgebundenen Form isolierter kleiner Herde einen

gewissen Rückschluß auf die *Ausbreitungsweise* der Noxe in solchen Herden ziehen. Danach spielt also die Blutbahn oder wenigstens die Gefäßwand eine besondere Vermittlungsrolle für die Verteilung der Noxe im Gewebe, zum mindesten in gewissen Herden. Daß diese Herde aber früheste Stadien der Gewebsreaktion darstellen, können wir nicht behaupten und auch nicht wahrscheinlich machen.

c) Die Ungleichwertigkeit der einzelnen Herdzonen.

Überlegen wir uns unvoreingenommen, in welcher Zone eines Entmarkungsherdes die günstigste Stelle für die Auffindung von Angriffspunkten der Noxe gelegen sei, so werden wir *centrale* Teile der Herde für weniger geeignet halten

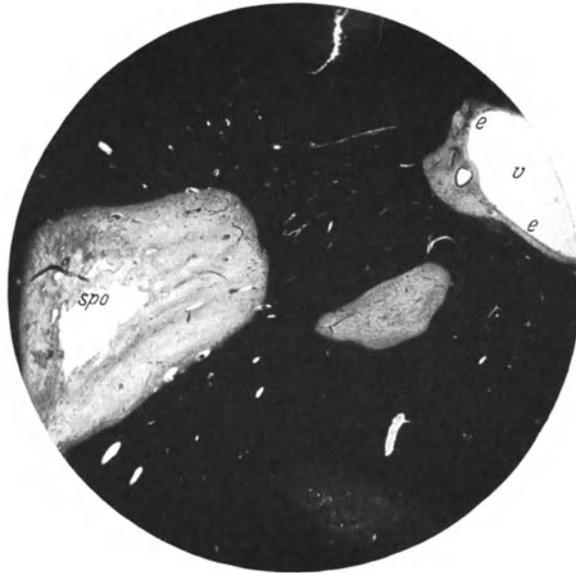


Abb. 17. Multiple Sklerose. Fall BRACK. Markscheidenfärbung am Gefrierschnitt. *v* Hinterhorn, *e* Ependym, *spo* starke spongiöse Auflockerung, von der ein zentraler Teil beim Gefrierschneiden ausgefallen ist.. (Obj. Mikrotar 70, Balgauzug 19 cm.)

und vor allem auf die Herd*peripherie* achten müssen. An den Grenzen zwischen Entmarkung und normalem Gewebe, da wo der Herd sich ausdehnen will — und dies kann örtlich ja nur an den Grenzen zum normalen Gewebe vor sich gehen — könnte ein besonders brauchbarer Ort für die Auffindung von Ansatzpunkten der Noxe gelegen sein. Wenn wir in Fällen von multipler Sklerose die Peripherie der Entmarkungsherde absuchen, so stoßen wir tatsächlich gelegentlich — ich habe dies in 6 von 24 Fällen deutlich ausgesprochen gefunden — auf einen neuen Befund, der sich besonders an Entmarkungsherden der tiefer gelegenen weißen Substanz zeigt, während er in Rindenherden bisher von mir nicht beobachtet werden konnte. Häufig sind es gerade die großen Herde, die diese Veränderung an ihren Grenzen tragen. Das unmittelbar der Entmarkungsgrenze benachbarte, noch markscheidenintakte Gewebe zeigt nämlich eine eigentümliche *Auflockerung*. Wir sehen da eine Hohlräumbildung, ohne daß wir irgend einen Inhalt der Gewebshöhlen feststellen können.

Jedenfalls enthalten die Hohlräume keinerlei lipoide Stoffe und überhaupt keine geformten Bestandteile. Die Zerklüftung des Gewebes *innerhalb* eines Herdes ist ja schon lange bekannt; man sprach dann gerne von einem areolären Typus des Herdes. Noch im Jahre 1904 hat zwar EDUARD MÜLLER geäußert, daß Herde von areolärem Typus in Fällen von echter multipler Sklerose vorkämen. Dagegen hat BORST sichere multiple Sklerosen mit Gewebsauflockerung innerhalb sklerotischer Herde beschrieben. Er erklärt solche Vorgänge mit einer Hyperlymphose. Daß es gelegentlich neben typischen Herden auch zu einer erheblichen, selten einmal sogar makroskopisch erkennbaren Zerklüftung innerhalb eines Herdes im Sinne stärkster und größter spongioser Veränderung kommen kann, habe ich sicher beobachten können. So entstehen

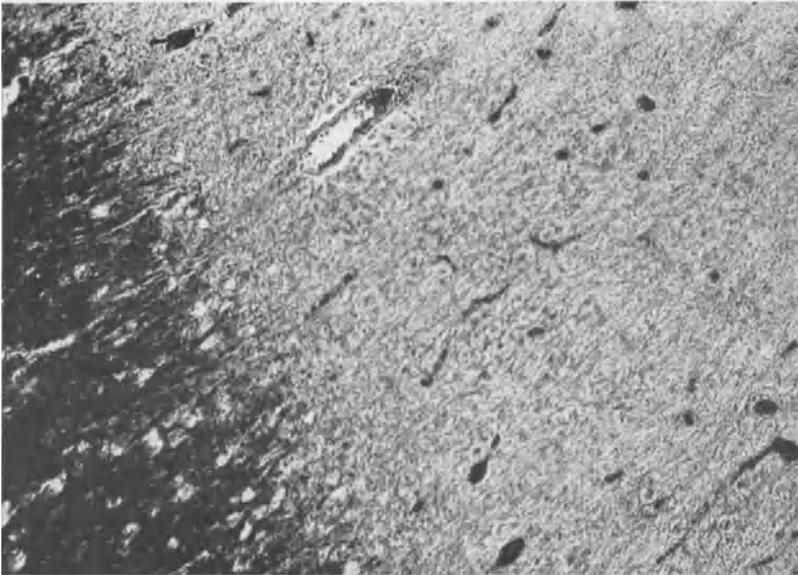


Abb. 18. Multiple Sklerose. Fall STEINMANN. Markscheidenfärbung am Gefrierschnitt. Grenze des Entmarkungsherdes in der linken Seite des Bildes schiefdurchlaufend mit circumfokaler Areolierung im markscheidenintakten Gewebe. (Okj. B, Ok. 7 \times , Balgauszug 26 cm.)

dann im Gefrierschnittverfahren sogar Ausfälle von Gewebe, künstliche Gewebdefekte, die durch den grobmaschigen Bau und die Lücken verursacht sind. Die adventitiellen Räume sind dabei stark erweitert (Abb. 17, sowie später 29). Davon soll aber jetzt nicht die Rede sein, vielmehr handelt es sich bei der von mir gemeinten Veränderung um einen unmittelbar der Entmarkungszone angelagerten, dem oft geschwungenen oder gebuchteten Verlauf der Herdperipherie bandförmig parallelgehenden Streifen markscheidenintakten Gewebes; in diesem Streifen liegen ziemlich gleichmäßig verteilt rundliche oder ovale Gewebshöhlen von annähernd gleicher Größe. Weiter nach dem normalen Gewebe zu hört diese Auflockerung, die ich als bandförmige *periphere, circumfokale Areolierung* bezeichnen möchte (Abb. 18), auf. Es ist wohl kaum zugänglich, in diesem Vorgang einen besonderen Anhaltspunkt für die örtliche Wirksamkeit der Noxe an solchen Stellen zu sehen. Ich möchte eher in ihm eine Reaktion auf den Unterschied zwischen den Elastizitätsverhältnissen des

Gewebes *im Herd* und denen außerhalb desselben im normalen Gewebe erblicken. Wissen wir doch, daß beim Schneiden im Groben, aber auch beim Mikrotomschneiden das Herdgewebe eine ganz andere, gewöhnlich derbere Konsistenz als das Gewebe der gesunden Umgebung hat. Wir dürfen hieraus wohl auch auf ein Äquivalent dieser Konsistenzverschiedenheiten zu Lebzeiten des Kranken schließen und annehmen, daß die circumfokale Areolierung eine Gewebsreaktion auf die starke und vielleicht auch plötzlich einsetzende Konsistenzänderung des Gewebes im Herd und die dadurch bedingte Verschiebung in den Elastizitätsverhältnissen der lebenden Substanz ist. Wir haben demnach in der peripheren Areolierung keinen Anhaltspunkt für das Alter eines Herdes und noch weniger für eine örtliche Wirksamkeit der Noxe.

d) Die histologischen Erscheinungen und ihre Beziehung zum Alter der Herde.

Wir sind gewohnt, histologische Analysen in *der* Weise zu treiben, daß wir uns zunächst mit unseren *verschiedenen* Färbeverfahren die *einzelnen* Gewebbestandteile darstellen, die zelligen Teile (Nerven-, Glia- und Gefäßwandzellen), die Nervenfasern, wobei Markscheide und Achsenzylinder für sich getrennt zur Darstellung kommen, ferner Gliafasern und schließlich den Bindegewebsfaserapparat. Hinzu kommen noch die bei der histologischen Untersuchung anderer Körperorgane und Bestandteile gebräuchlichen Verfahren, um Abbaustoffe fettähnlicher (lipoider) und anderer Art nachzuweisen. Die von uns auf diese Weise erhobenen Einzelbefunde setzen wir zusammen und kommen so zu verschiedenen Bildern von kombinierten Gewebsveränderungen, die zwar in manchen Einzelheiten einander gleichen können, in ihrer Gesamterscheinung aber doch so stark voneinander abweichen, daß die differentialdiagnostische Trennung von Krankheitseinheiten möglich wird.

Dieses Vorgehen gibt uns wohl auch die Berechtigung, von einer histopathologisch sicher abgrenzbaren Kennzeichnung der Krankheitseinheit der multiplen Sklerose zu sprechen. Abgesehen hiervon handelt es sich für uns aber um die Beantwortung der Frage, ob in histologischen Einzelheiten oder in der Gesamterscheinung eines Herdes etwas aufzufinden ist, was uns als Merkmal für sein *Alter* dienen kann. Gelingt es uns, ganz frische Herdbildungen als solche zu erkennen, so besteht eher eine Möglichkeit, daß wir an solchen Stellen zur Kenntnis von Angriffspunkten der Noxe gelangen.

In der *Gliafaserproduktion* haben wir zweifellos ein Anzeichen eines späteren Stadiums des ganzen Gewebsprozesses, insbesondere dann, wenn die Faserbildung die Gestalt des dichten, überaus festgefügtten, kernarmen Faserfilzes angenommen hat. Die *protoplasmatische Gliawucherung* ist im allgemeinen im Vergleich zur *Gliafaserproliferation* jüngerer Datums. Wenn es richtig ist, daß protoplasmatische Gliawucherungen sich an Stellen finden, an denen es noch nicht zur deutlich nachweisbaren Destruktion von Markscheiden gekommen ist, so werden wir diese protoplasmatische Gliawucherung als *Frühreaktion* des Gewebes auf die vermutete Schädlichkeit anzusehen haben. Freilich nur mit einer Einschränkung! Die protoplasmatischen Gliawucherungen *außerhalb* von Entmarkungsherden könnten eine ganz andere Bedeutung haben, als die Proliferation der Gliazellen *innerhalb* der Entmarkungsherde bzw. am Rande derselben. Es ist nämlich durchaus denkbar, daß solche außerhalb der Entmarkungsherde liegenden plasmatischen Gliaproduktionen durch Umstände hervorgerufen

werden, die ihre eigentliche Ursache in Vorgängen *innerhalb* der Entmarkungsherde haben. Die Glia ist ja ein außerordentlich empfindlicher Reaktionsapparat auf Schädigungen des nervösen Gewebes; sie stellt sich mit ihren Ersatzfunktionen auf leichteste, uns vielleicht histologisch sonst noch gar nicht zugängliche Untergangerscheinungen des nervösen Gewebes hin ein. Auf diese Weise könnte eine Schädigung an einem leitenden nervösen Element *innerhalb* eines Herdes, wenn sie sich auch noch in *weiterer Entfernung vom Herd* auswirkt, an einer solchen Stelle außerhalb des Herdes gliöse Ersatzleistungen oder überhaupt gliöse Reaktionen auslösen. Daß die *außerhalb* von Herden festgestellten protoplasmatischen Gliawucherungen einer völligen Rückbildung fähig sind, ist möglich, aber weder bewiesen, noch auch nur wahrscheinlich. Auf keinen Fall aber können wir die protoplasmatisch-gliösen Wucherungen *außerhalb* der Herde als sicher erwiesene erste und früheste Stadien eines Entmarkungsvorgangs überhaupt auffassen. Ganz verfehlt wäre es vollends, eine zeitliche Folge so zu konstruieren, daß als erste Geweberscheinung eine protoplasmatische Gliawucherung angenommen wird, die dann in eine Fasergliaproduktion übergehen sollte, von der aus und durch die endlich die Schädigung der Markscheide erfolgen würde. Kennen wir doch genug gliös-plasmatische Herdbildungen, ohne daß dabei innerhalb eines solchen Herdes die Markscheide erkennbar geschädigt wird (z. B. bei der Encephalitis lethargica und anderen Encephalitiden)! Ferner finden wir oft in den Rindenherden der multiplen Sklerose enorme Markscheidenschädigungen, ohne daß es dabei zu einer Gliafaserwucherung oder auch nur zu einer stärkeren plasmatischen Gliareaktion kommt. Eine solche könnte freilich dagewesen sein und sich wieder zurückgebildet haben, ihre Umbildung ist aber dann sicher nicht in der Weise erfolgt, daß im Anschluß an sie eine Gliafaserproduktion eingesetzt hat. Wir müssen die alten Anschauungen, die bei der multiplen Sklerose in der Gliafaserproduktion den Wesenskern des histopathologischen Vorgangs gesehen haben, der gewissermaßen so eine Erdrückung der Markscheide herbeigeführt hätte, als endgültig widerlegt ansehen.

Viel schwieriger ist die Beantwortung der Frage, welcher Bestandteil der *Nervenfaser* zuerst angegriffen wird, die *Markscheide* oder der *Achsenzylinder*. Beide Teile der Nervenfaser enthalten ja keineswegs in ihrer lebenden Substanz die Grenzflächen, wie wir sie im toten Gewebe, etwa bei Dunkelfeldbeleuchtung oder gar erst im fixierten und gefärbten Präparat erblicken.

Wir können im fixierten Gewebe feststellen, wie weit von außen her gliöses Gewebe durch die Markscheide hindurch an den Achsenzylinder hinkommt, wie weit dieses aber in ihn eindringt, ist bisher nicht festzustellen gewesen, da die in unseren Besitz befindlichen Methoden offenbar hierfür nicht ausreichen. Daß die Markscheide von feinen Zügen aus Glioplasma durchzogen wird, wenigstens in der weißen Substanz des Rückenmarks und damit die eigentliche Markscheidensubstanz als Einlagerung in ein feines Wabenwerk des Gliasyncytiums aufzufassen ist, wird heute wohl allgemein angenommen. Man spricht auch gerne von einer gliösen Achsenzylinderhaut, die sich an der Oberfläche des Achsenzylinders befinden soll. Aber hierbei müssen wir bedenken, daß es sich um außerordentlich feine und kleine Gebilde handelt, die wir bisher nur im fixierten Präparat zu sehen in der Lage sind. Dieses aber ist ein äußerst verzerrtes Äquivalentbild der lebenden Gestalt und so sind Rückschlüsse auf das Aussehen zu

Lebzeiten von Markscheide und Achsenzylinder nur in allervorsichtigstem Maße gestattet. Wir dürfen wohl im lebenden Gewebe der Nervenfasern innige Stoffaustauschverhältnisse zwischen Achsenzylinder und Markscheide oder den diesen anatomischen Begriffen entsprechenden lebenden Gebilden voraussetzen. Daß dabei der äußere Teil der Nervenfasern eine große Verwundbarkeit und Empfindlichkeit aufweist, ist wohl sicher. Trotzdem ist nicht von der Hand zu weisen, daß durch anscheinend unversehrte Markscheiden hindurch auch der Achsenzylinder geschädigt werden kann. Ob der Markscheide lediglich eine Isolierungsfunktion der leitenden Elemente voneinander zukommt, wissen wir nicht. Es scheint hievon abgesehen berechtigt, den beiden Bestandteilen der zentralen Nervenfasern, der Markscheide und dem Achsenzylinder, eine größere biologische Zusammengehörigkeit zuzusprechen, als es bisher geschieht. Durchschneiden wir eine Nervenfasern, so gehen sowohl Markscheide wie Achsenzylinder zugrunde und wenn wir bei der Regeneration Wachstumsdifferenzen zwischen Markscheide und Achsenzylinder bzw. den in ihm enthaltenen Neurofibrillen sehen, so beweist dies nichts gegen die biologische Zusammengehörigkeit von Markscheide und Achsenzylinder während des *normalen* Geschehens.

Markscheide und Achsenzylinder gehören biologisch zueinander, in welcher Abhängigkeit die vitale Leistungsfähigkeit des einen Teils der Nervenfasern von dem anderen steht, ist uns völlig unbekannt. Daß es *markscheidenlose* Nervenfasern mit Achsenzylindern gibt, beweist vielleicht etwas für die Bedeutung des Achsenzylinders als eines leitenden Elementes der nervösen Erregung, es beweist gar nichts gegen die biologische Zusammengehörigkeit von Markscheide und Achsenzylinder in der *markscheidenhaltigen* Nervenfasern. Die alte CHARCOTSche Entdeckung, daß in den Entmarkungsherden der multiplen Sklerose die Achsenzylinder bestehen bleiben, ist gewiß richtig. Vielleicht können wir heute den Satz vorsichtiger so formulieren, daß wir sagen: In den Markscheidendestruktionsherden der multiplen Sklerose scheint die Schädlichkeit in der Weise einzuwirken, daß die Achsenzylinder weniger und seltener sichtbare Schädigungen davontragen als die Markscheiden. In diesem Sinne können wir auch heute noch mit vollem Recht von einer Persistenz der Achsenzylinder sprechen. Daß aber in den Herden der multiplen Sklerose auch schwere Veränderungen des Achsenzylinders vorkommen, ist ein gesichertes Ergebnis histologischer Beobachtung. Wir nehmen ja nicht allzuseiten *Endkeulen*, ferner *isolierte* Keulen, Kugeln, Spindeln und kugelige Auftreibungen der Achsenzylinder in den Entmarkungsherden bei multipler Sklerose wahr, wir sehen außerdem plumpe Verdickungen *im Verlauf* der Achsenzylinder, spindelige, kugelige Auftreibungen derselben, eigentümliche Varikositäten, schließlich auch Segmentierungen und Fragmentierungen des Achsenzylinderfadens und einen Zerfall in körnchen- oder fädchenartig aufeinander folgende Bruchstücke. Dabei ist häufig eine stärkere Argyrophilie dieser Bruchstücke bei den angewandten Versilberungsmethoden nachweisbar (Abb. 19, 20, 21). Ob diese pathologische Veränderung des Achsenzylinders nur auf dem Umweg über die zuerst einsetzende Destruktion der Markscheide stattfindet oder nicht, kann kaum gesagt werden, da wir Markscheide und Achsenzylinder einer und derselben Nervenfasern zugleich mit unseren bisherigen Verfahren nicht darstellen können. Bei Anwendung meines neuen Versilberungsverfahrens fällt auf, daß an den Herdgrenzen eines Entmarkungsherdes *noch im markscheidenintakten Gewebe* oft eine eigenartig



Abb. 19.

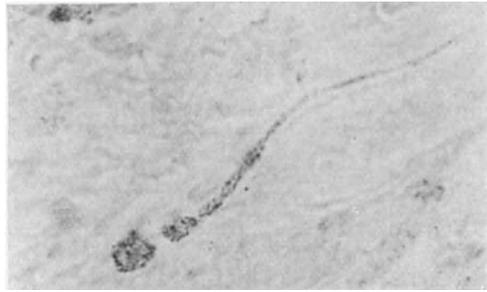


Abb. 20.

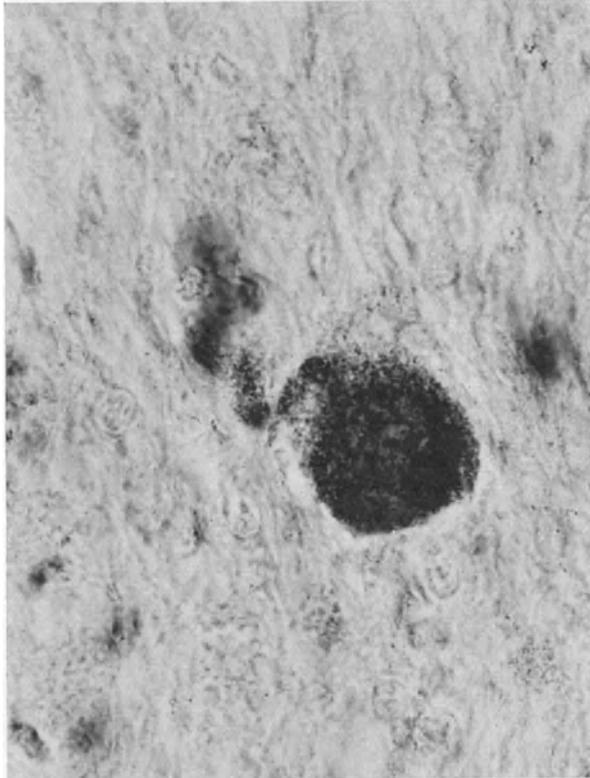


Abb. 21.

Abb. 19–21. Multiple Sklerose. Fall BRACK. Gefrierschnittversilberungsmethode. Pathologische Achsenzylinderveränderungen in jedesmal gleicher Vergrößerung. (Obj. Immersion Apoch. 120, Ok. 7×, Balganzug 33 cm.) In Abb. 19 ist eine kugelige Auftreibung im Verlauf eines Achsenzylinders zu sehen, in Abb. 20 eine stärkere Argyrophilie des keulenförmig verdickten und an einzelnen Stellen unterbrochenen Endes. Abb. 21 zeigt die enorme kugelige Auftreibung eines ebenfalls stärker argyrophilen Teiles eines Achsenzylinders mit daran hängendem, wellig verlaufendem Teil des Achsenzylinders.

stärkere Argyrophilie des Achsenzylinders zutage tritt, die sich nach dem gesunden Gewebe hin vollkommen verliert. Die Achsenzylinder erscheinen dann an der Grenze zur Markscheide hin stärker geschwärzt und zwar nicht in Form einer durchgehenden Versilberung, sondern es kommt zu eigentümlichen kurz-fädigen strichförmigen Schwärzungen, an der Peripherie des Achsenzylinders, der sog. Achsenzylinderhaut entsprechend, wodurch dieser ganzen Randzone manchmal schon bei schwacher Vergrößerung ein Aussehen verliehen wird, wie wenn hier das Uran nicht genügend eingewirkt hätte. Verstärken wir die Uranwirkung, so verschwindet häufig diese Zone. Damit dürfen wir an solchen Stellen auf Verhältnisse schließen, die eine gewisse Schädigung des Achsenzylinders andeuten, ohne daß wir freilich etwas Näheres darüber aussagen könnten.

Im versilberten Schnitt bilden sich die Herde deutlich ab, wenigstens gilt dies für die in der weißen Substanz gelegenen Herde und auch manche Herde der grauen Substanz treten im versilberten Schnitt deutlich heraus. Vorbedingung hierfür ist allerdings, daß die Silberimprägation der Achsenzylinder unterdrückt wird, was ja durch vorhergehende Uranisierung möglich ist. Dann sehen wir den Entmarkungsherd deutlich schon bei grober Betrachtung in hellerer Farbe sich abgrenzen und im mikroskopischen Bild finden wir eine unverkennbar andere und zwar hellere Tinktion des Gewebes im Herd, die die Herdgrenzen ganz scharf zum Vorschein bringt. Die Vermutung liegt nahe, daß die Grundlage dieser Tinktionsdifferenzen strukturelle krankhafte Gewebsveränderungen sind, deren nähere Erfassung uns bisher noch verschlossen ist. Daß Rindenherde in den versilberten Schnitten trotz vorheriger Uranisierung häufig nicht so deutlich die Farbunterschiede des Grundgewebes wie die Herde der weißen Substanz zeigen, mag einmal an der Kleinheit der Herde, vielleicht aber auch an der andersartigen Struktur des Rindengewebes überhaupt und den hierdurch bedingten histopathologischen Differenzen zwischen grauer und weißer Substanz liegen. Wissen wir doch, daß die Herde von multipler Sklerose sich überhaupt in der Rinde abgesehen von der in ihnen vorhandenen Unanfärbbarkeit oder mangelhaften Anfärbbarkeit der Markscheide durch ein anderweitiges histologisches Merkmal kaum abzeichnen: stärkere protoplasmatische und vor allem faserige Gliawucherungen sind im Rindenherd nicht zu beobachten. Die sonst in jüngeren Herden nachweisbare *Anreicherung* vor allem der Herdperipherie an leicht nachweisbaren *lipoiden Abbaustoffen* fehlt *außerordentlich häufig in den Rindenherden bei multipler Sklerose* und da schließlich auch die Achsenzylinder in ihrem Verlauf durch einen Rindenherd in keiner Weise verändert erscheinen, so bleibt kein Merkmal übrig, das uns, wenn wir von dem Markscheidenschwund absehen, den Rindenherd histologisch zur Abzeichnung brächte.

Einerlei, ob wir den ersten Angriffspunkt der Schädlichkeit am Achsenzylinder oder an der Markscheide vermuten, so viel kann jedenfalls gesagt werden, daß die Wirksamkeit der Noxe am Achsenzylinder sich weniger deutlich zeigt, als an der Markscheide. Die Markscheide ist jedenfalls das histologisch am schwersten und am deutlichsten betroffene Gebilde. Und darin deckt sich der zugrunde liegende Vorgang mit einem andern, der sich in manchen Fällen von progressiver Paralyse findet so wie wir ihn in einem früheren Abschnitt (S. 336 f.) ausführlich dargestellt und aufzuklären versucht haben.

Die herdförmige Markscheidendestruktion steht im Vordergrund der von uns darstellbaren Gewebsschädigungen, ihr gegenüber tritt die Schädigung des

Achsenzylinders zurück. Wir können eine relative Persistenz desselben anerkennen, daneben vollzieht sich eine Wucherung der protoplasmatischen und faserigen Glia, die zum Teil wohl erst als Folge der Markscheidenschädigung aufgefaßt werden muß.

Wenn wir demnach der Ansicht sind, der bedeutungsvollste Gewebsvorgang sei die Schädigung der Markscheide bzw. der Nervenfaser überhaupt, werden wir dann nicht vielleicht durch eine sorgfältige Beobachtung der Nervenfasernerkrankung Hinweise auf einen ersten Angriffspunkt der Noxe bekommen? Tatsächlich haben ja frühere pathogenetische Theorien hier eingesetzt und behauptet, der Entmarkungsprozeß der Nervenfaser gleiche dem vom peripheren Nervensystem bekannten Prozeß des segmentalen Zerfalls der Markscheiden bei erhaltenen Achsenzylindern, der sogenannten periaxialen Neuritis. Da aber derartige Erkrankungen sich häufig bei Vergiftungen fänden, so sei es naheliegend, bei der herdförmigen Entmarkung, wie sie die multiple Sklerose zeige, an ein Gift als ursächliche Schädlichkeit zu denken und dementsprechend nahm MARBURG ein lecitholytisches Ferment an, das die Markscheide zur Auflösung bringe. Ohne auf diese Theorien näher einzugehen, wollen wir uns die Frage vorlegen, wie denn eigentlich der Zerfall der Markscheide zu denken ist. Ist es ein völliger Zerfall derselben, so daß nicht die geringsten Reste ihrer Substanz und Struktur bestehen bleiben oder ist es ein nur teilweiser Zerfall, bei dem die noch vorhandenen stofflichen Reste unserer Darstellung bis jetzt nur nicht zugänglich sind? Ich habe bei der Untersuchung des herdförmigen Markscheidendestruktionsprozesses bei progressiver Paralyse dieses Moment schon berührt und brauche hier nur darauf zu verweisen, da mutatis mutandis für die multiple Sklerose dasselbe gilt. Daß die Markscheide einen Substanzverlust erleidet, ist sicher; daß dieser Substanzverlust mit einer chemischen Änderung von Stoffen der früher unversehrten Markscheide einhergeht, ist nach unseren färberischen Ergebnissen wohl ebenso sicher. Dabei kann aber nicht verschwiegen werden, daß im Gegensatz zur progressiven Paralyse bei der multiplen Sklerose sehr häufig Markscheidendestruktionsherde vorkommen, die, wenn wir im färberischen Verhalten einen gewissen Indicator für die chemischen Abbauvorgänge sehen dürfen, auf einen geringeren Grad des Abbaus der Markscheide hinweisen. Es sind dies partielle Entmarkungen im Sinne der sogenannten *Markschattenherde*, Herde, in denen die Markscheide in ihrem ganzen Verlauf zwar noch vollständig normal abgezeichnet ist, aber nicht mehr die tiefdunkle Farbe wie sonst bei Markscheidenfärbungen annimmt, sondern ein helleres durchsichtiges Blau aufweist. Dadurch hebt sich ja ein solcher Herd von seiner tiefdunklen normalen Umgebung in seinen Grenzen deutlich ab. Wir dürfen wohl annehmen, daß diese partiellen Entmarkungen nicht nur eine schwächere Art der Markscheidenerkrankung darstellen, sondern häufig wohl auch ein Vorstadium des späteren schweren Markscheidenabbaus. Damit kämen wir auf die Feststellung, daß die Markschattenherde Frühstadien der herdförmigen Markscheidendestruktion darstellen. Wenn wir also nach Angriffspunkten der Noxe im Gewebe suchen, werden wir auf solche Markschattenherde zurückgreifen müssen. Fragen wir uns weiter, woher die gegenüber der gesunden Markscheide abgeschwächte Anfärbbarkeit der Markscheide in den Markschattenherden kommt, so erhalten wir allerdings hierauf keine Antwort. Wir sehen in solchen Markschattenherden nichts von einem Substanzverlust der Markscheide, wir sehen auch nichts von

stärkeren protoplasmatischen oder faserigen Gliawucherungen; das einzige was wir feststellen können, ist, daß solche Markschatthenherde verhältnismäßig klein sind, daß sie gerne eine Gefäßabhängigkeit insofern zeigen, als in ihrer Mitte ein Gefäßquer- oder Längsschnitt sich findet und in den Lymphscheiden eines solchen Gefäßes häufig *deutliche lipoide Stoffe, die schon die Scharlach- oder Sudanfarbreaktionen geben, deponiert sind*. Daß häufig ein Zusammenhang der Markschatthenherde mit den schweren Markscheidendestruktionsherden besteht, geht daraus hervor, daß manchmal an der Peripherie von völlig hellen „entmarkten“ Herden eine hellgraue und oft sogar etwas dunkler graue Herdzone vorkommt, die mitunter eine ganz respektable Größe annehmen, trotzdem eine konzentrische Anordnung zu der inneren hellen Zone behalten kann und in der die Markscheiden in ihrem färberischen Verhalten durchaus dem in den Markschatthenherden beobachteten gleichen. Ja, wir können noch als weitere Stütze für unsere Auffassung, daß der Markschatthenherd nur ein Vorstadium des im Markscheidenbilde weißen entmarkt aussehenden Herdes ist, anführen, daß wir nicht selten in manchen peripheren Bezirken heller Herde statt der scharlachfärbbaren Phase des lipoiden Abbaus eine noch graublau und der Farbnuance der intakten Markscheide stark angenäherte Farbe lipoider Abbaustoffe vorfinden. Wir haben also gewissenmaßen eine Stufenleiter der Ausbildung des Entmarkungsherdes vor uns. Diese Reihenfolge führt vom Markschatthenherd mit noch völlig erhaltenem Markscheidengefüge zu einem nächsten Stadium von Markscheidendestruktion in Form der Loslösung von Markscheidensubstanz aus dem Rohr derselben, wobei aber die losgelöste Substanz noch durch ihre graue oder bläuliche Tinktion eine größere zeitliche Nähe zur unversehrten Markscheidensubstanz anzeigt. Dann verkündet das Auftreten erst schwach rosa, später schön rot gefärbter sudan- und scharlachlipoider Stoffe ein weiteres Abbaustadium der Markscheide. Ein letztes Stadium würde schließlich mit Abtransport der lipoiden Abbaustoffe beginnen, die zu allerletzt nur mehr an den perivaskulären Lymphräumen größerer Gefäße oder in geringen Mengen noch an den Herdgrenzen zum normalen Gewebe hin vorkommen. Nun ist es keineswegs so, daß die hier aufgestellten Stufen des Markscheidenabbaus in jedem Fall und in jedem größeren Herd sich vorfinden müssen. Bei stürmischem Abbau wird es auch zu rasch vorübergehenden Abbautypen oder sogar zum Überspringen einiger Stufen kommen. Wir dürfen ferner nicht voraussetzen, daß an jeder Stelle des Zentralnervensystems die Herdbildung von denselben Gesetzen beherrscht wird, und können mit hinreichendem Grund vermuten, daß die Entwicklung der Herde nicht nur bei den verschiedenen Einzelfällen, sondern auch im selben Fall zeitlich in ganz verschiedenen Stufen vor sich geht. Dies entspricht ja auch dem klinischen Krankheitsgeschehen und so wundert es uns nicht, daß in einem und demselben Fall in nächster Nähe beieinanderliegende Herde ganz verschiedene Stufen des eben dargestellten Markscheidenabbaus aufweisen können.

Die Aufstellung verschiedener zeitlicher Stufen des Markscheidenabbaus ging im wesentlichen von färberischen Differenzen des Verhaltens der Markscheide und der ihr entstammenden Stoffe aus. Auch beim Abbau der peripheren Nervenfasern infolge traumatischer oder sekundärer Degeneration sehen wir ja eine Abstufung der Färbbarkeit der auftretenden Markscheidenstoffe und schließen daraus auf zeitliche Stufen. Ein *eigentümliches* Verhalten zeigen dabei

die meisten Rindenherde bei multipler Sklerose, bei denen ein die Scharlach- oder Sudanfarbreaktion aufweisender Abbautypus auch *da* nicht vorkommt, wo die darunter liegende weiße Substanz von typischen lipoidhaltigen und sudanfärbbaren Körnchenzellen dicht besetzt ist. Bei der progressiven Paralyse zeigen die Rindenherde ein ganz ähnliches Verhalten.

Bei dieser spätsyphilitischen Krankheit haben wir im Kapitel D unseres zweiten Abschnitts darstellen können, daß in den Rindenherden das scharlachfärbbare Lipoid nicht zum Vorschein kommt, sondern daß eigentümlicherweise die Markscheide Stoffe abgibt, die noch ihren ursprünglichen chemischen Charakter weitgehend bewahrt haben und eine der unversehrten Markscheide chemisch vielleicht noch am nächsten stehende Substanz aufweisen. Wir dürfen hier auf diesen eigenartigen Prozeß, den wir als Myelopholidenbildung bezeichnet haben, nochmals verweisen. Bei der multiplen Sklerose sehen wir aber in Rindenherden bis jetzt nichts, was dieser Myelopholidenbildung bei progressiver Paralyse entspräche, obwohl weitgehende Ähnlichkeiten der histologischen Veränderungen von Rindenherden sonst vorliegen. Ich weise nochmals auf die Persistenz der Achsenzylinder, auf das Fehlen der Gliafaserproduktion und das Fehlen der Körnchenzellen, wie überhaupt scharlachfärbbarer Abbaustoffe, auf die lediglich mit Markscheidenfärbung und mit keiner sonstigen histologischen Färbemethode gegebene Darstellungsmöglichkeit der Rindenherde hin. Daß diese Vorgänge zu einem erheblichen Teil mit den Unterschieden zwischen dem Bau des nervösen Grau und dem der weißen Substanz zusammenhängen, geht daraus hervor, daß an der Rindenmark- bzw. Grau-Weißgrenze, wenn ein Herd diese beiden normalerweise offenbar äußerst differenten Hirngewebe umfaßt, eine deutliche scharfe Grenzmarkierung der pathologischen Veränderungen vorhanden ist: Häufig stärkste Ansammlung von mit scharlachfärbbarem Lipoid versehenen Körnchenzellen und Gliafaserproduktion im Markanteil des Herdes und völliges Fehlen derselben in dem dem Grau angehörenden Abschnitt der Entmarkung. Hier liegen zweifellos Bauunterschiede zwischen Grau und Weiß vor, die wir histologisch noch nicht genügend erfassen können. Es kann sich dabei sicher nicht allein um mit der Verteilung der Markscheidensubstanz und der Häufung von Nervenzellen in der Rinde, mit dem Fehlen solcher in der weißen Substanz in Zusammenhang stehende Differenzen handeln, sondern hier muß auch eine Zwischensubstanz oder ein Grundgewebe in verschiedener Gestaltung vorhanden sein. Daß daneben aber auch noch der spezifische Charakter der uns unbekanntten Schädlichkeit der multiplen Sklerose und die uns bekannte Noxe der progressiven Paralyse eine gewisse Rolle spielt, scheint mir deshalb wahrscheinlich, weil wir ja in der Rinde Körnchenzellbildungen und auch Gliafaserproduktionen bei anderen Krankheitsprozessen vorfinden.

Wenn also auch der Myelopholidentypus des Markscheidenabbaus, wie er in Rindenherden des paralytischen Gehirns vorkommt, bei der multiplen Sklerose sich nicht findet, und damit bis jetzt eigentlich eine kleine Lücke im weitgehenden Parallelismus zwischen Entmarkungsherdbildung bei progressiver Paralyse und multipler Sklerose besteht, so dürfen wir wenigstens daran unbedingt festhalten, daß der Abbautypus des Rindenherdes von dem des Markherdes bei multipler Sklerose ganz verschieden ist und auch in dieser Hinsicht sich eine große Ähnlichkeit im Verhalten der Markscheidendestruktion in grauer und weißer

Substanz bei progressiver Paralyse und bei multipler Sklerose zeigt. In seltenen Fällen nämlich, wo eine herdförmige Entmarkung auch in der weißen Substanz bei *progressiver Paralyse* stattfindet, sehen wir bemerkenswerterweise kein Auftreten der Myelopholiden, *selbst in Fällen und an Stellen, wo über den Entmarkungsherden in der Rinde starke Ansammlungen von Myelopholiden nachweisbar sind*. Die Markscheidendestruktion der *weißen Substanz bei progressiver Paralyse* vollzieht sich demnach über die Stufe des *scharlach- und sudanfärbbaren Lipoids* ohne Myelopholidenbildung und wir könnten hieraus den Schluß ziehen, daß es nicht richtig wäre, etwa in den Entmarkungsherden der weißen Substanz bei multipler Sklerose den Myelopholidentypus des Abbaus zu erwarten, wenn schon bei der Paralyse im Fall stärkster Ausbildung des Myelopholidenabbautypus in der Rinde dieser Typus in den Markherden völlig fehlt, sondern ein dem Entmarkungsvorgang bei multipler Sklerose weitgehend angenäherter histologischer Prozeß in Erscheinung tritt.

Es scheint so zu sein, wie wenn die Myelopholiden in der Rinde bei progressiver Paralyse außerordentlich rasch abgebaut werden und so spurlos zum Verschwinden kommen. Wir sehen ja auch massive Anreicherungen von Myelopholiden in der Paralytikerrinde nur in sehr wenigen Fällen, jedenfalls in viel weniger Fällen als dem Vorkommen der herdförmigen Markscheidendestruktion entspricht. Entweder gibt es also noch andere Typen der herdförmigen Markscheidendestruktion bei progressiver Paralyse oder aber der Abbau der Myelopholiden vollzieht sich *so* rasch, daß die Aussichten für den Histologen, sie zu treffen, sehr gering sind. So könnte angenommen werden, daß zwar auch bei der multiplen Sklerose Myelopholiden in Rindenherden auftreten, daß sie sich aber bisher deshalb dem Nachweis entzogen haben, weil ihr Abbau im Rindengewebe sich derartig schnell vollzieht, daß er bisher nicht beobachtet werden konnte. Jedoch ist dies nichts anderes, als eine bisher unbegründete Vermutung, wir werden aber bei künftigen Untersuchungen darauf achten müssen.

In den Markscheidendestruktionsherden der weißen Substanz bei multipler Sklerose findet sich eine eigentümliche *lipoidde Degeneration*. Es kommt zu einer Verarbeitung des Lipoids und diese Verarbeitung vollzieht sich gleichzeitig mit dem Auftreten besonderer Zellen (Körnchenzellen, Gitterzellen, Abräumzellen).

Bei dem Studium der *sekundären Nervenfaserverdegeneration* ist ja viel auf diese Zellen geachtet worden (Myeloklasten, sekundäre Myeloklasten, Körnchenzellen α , β , γ JAKOBs, Myelophagen-Syncytien desselben Autors, Axophagen LOTMARs, die Erosinkugeln als Zeichen degenerierender Myeloklasten im Sinne einer Kernmetamorphose nach SPATZ usw). Die einzelnen Zellgebilde, die wir bei der traumatischen und sekundären Nervenfaserverdegeneration erblicken, weisen gewiß auf zeitlich verschiedene Stadien des Abbaus der Nervenfasern und der Abräumung des lipoiden Stoffes hin. Wir dürfen mit Sicherheit voraussetzen, daß die Myeloklasten d. h. Gliazellen, die keine Gitterbildung des Zelleibs aufweisen, die auch nicht mit größeren lipoiden Schollen beladen sind, sondern höchstens feinste eben angedeutete lipoidde Tröpfchen enthalten und deren wesentliches Charakteristikum eigentümliche Kernzerfallsformen sind, zu frühen Stadien des Abbaus der Nervenfasern gehören. Dann erst treten die Gitterzellen auf den Plan, vielleicht zunächst solche mit Neigung zur regressiven Metamorphose und dann solche ohne diese. Aber was für die sekundäre und traumatische Degeneration der peripheren und zentralen Nervenfasern gilt, verliert seine Bedeutung, wenn wir etwa diese Verhältnisse auf die Beurteilung der zeitlichen Reihenfolge der Markscheidendestörung in Herden von multipler Sklerose anwenden wollten. Es kann hier nicht meine Aufgabe sein, zu den Ergebnissen der experimentellen Erforschung der trau-

matischen und sekundären Nervenfaserdegeneration im peripheren und im zentralen Abschnitt derselben Stellung zu nehmen, ich kann nur betonen, daß wir in den Markscheidenabbauherden der multiplen Sklerose kaum irgendwelche *morphologisch* verschiedene Typisierung der Gitterzellen entsprechend dem zeitlichen Stadium des lipoiden Abbaus feststellen können.

Was sich uns zeigt, ist lediglich eine offenbar als Frühform des Markscheidenabbaus zu bezeichnende extracelluläre Lagerung des erst schwach, dann stärker scharlachfärbbaren Lipoids, dem dann erst eine Aufnahme und Weiterverarbeitung durch morphologisch als Gitterzellen charakterisierte Gliazellen folgt. Jedoch findet sich nicht immer extracellulär gelagertes Lipoid. In manchen Fällen bietet sich uns auch eine graublau Verfärbung des lipoiden Inhalts der Körnchenzellen bei Markscheidenfärbung dar, ohne daß es gelänge, mit einer Kombination von Markscheiden- und Scharlachfärbung diese graublauen Lipide rot anzufärben. Auch im Scharlachbild allein geben solche Körnchenzellen nur eine ganz leichte blaßrötliche Tinktion. Hier liegt zweifellos ein früheres Stadium der lipoiden Verarbeitung innerhalb der Gitterzellen vor; es ist ja nicht anzunehmen, daß das extracellulär liegende scharlachfärbbare Lipoid nun erst wieder eine Umwandlung in die graublau Phase innerhalb der Gitterzellen erleidet. Die Aufnahme des lipoiden Abbaustoffes der Markscheide in verarbeitende Zellen kann offenbar zu ganz verschiedenen Zeiten erfolgen, sie hängt nicht vom chemischen Stadium des extracellulären lipoiden Zerfalls ab, chemisch intakte oder nur wenig veränderte lipoide Markscheidensstoffe (kenntlich an ihrer dunkelgrauen Farbe im Hämatoxylinbild) können ebensogut in Abräumzellen erscheinen, wie blaßrosa und dunkelrot gefärbte Phasen der lipoiden Stoffe. Die bei multipler Sklerose nachweisbaren färberisch verschiedenen Abbautypen der Markscheide könnten vielleicht von dem mehr oder weniger stürmischen Angriff der Noxe abhängig sein, etwas Sicheres wissen wir hierüber allerdings nicht.

Wenn wir die Verteilung der lipoiden Stoffe in den Entmarkungsherden studieren, so sehen wir häufig, worauf ja bereits hingewiesen wurde, in den Randzonen der Herde gegen das gesunde Gewebe hin stärkeren Abbau in Form des scharlachfärbbaren Lipoids auftreten. Gegen die Mitte des Herdes zu erscheint scharlachfärbbares Lipoid gewöhnlich nur mehr in den adventitiellen Lymphräumen und bei älteren Herden ist es selbst da ganz verschwunden. Wir können aus einer solchen Reihenfolge gewiß eine Art zeitlicher Aufeinanderfolge entnehmen. Über die Dauer solcher färberisch und in der Verteilung des lipoiden Stoffs getrennt markierter Zeitstufen wissen wir aber nicht das geringste. Mit hinreichender Sicherheit dürfen wir vielleicht nur das eine annehmen, daß selbst die „frühesten“ Herde, in denen die lipoide Degeneration noch gleichmäßig im Herd verteilt ist, in denen ferner viel hämatoxylinfärbbare Substanz in den Gitterzellen enthalten ist oder wenn noch keine celluläre Weiterverarbeitung des Lipoids stattgefunden hat, im Verhältnis zum Verlauf des pathologischen Gesamtprozesses und im Vergleich zu den Markschatthenherden doch schon älter sind, daß also hier gewiß nicht die *frühesten Stadien beginnender Herdbildung* überhaupt zur Darstellung kommen. In ihnen liegt also wohl sicher kein Hinweis auf einen Angriffspunkt der Noxe vor.

Wir haben oben schon die Markschatthenherde als wahrscheinlich früheste Stadien der herdförmigen Markscheidendestruktion bezeichnet und unsere

Gründe hierfür genannt. Wenn wir Serienschnitte durch Markschatthenherde anlegen, so finden wir hier lediglich in den adventitiellen Lymphräumen der Gefäße scharlachfärbbares Lipoid und es ließe sich hieraus die berechnigte Vermutung ableiten, daß an solchen Stellen schon länger bestehende Gewebsschädigungen vorliegen als sonst innerhalb der Markschatthenherde. Immerhin ist einem solchen Argument die Möglichkeit entgegenzuhalten, daß aus den im Sinne der Schatthenbildung veränderten Markscheiden gewisse flüssige und ungeformte Substanzen abgezogen, in die Gefäßwandräume hineintransportiert, und hier einer Umwandlung in die scharlachfärbbare Abbauforn des Lipoids unterworfen worden sein könnten. Dann wäre also der zeitlich frühere Vorgang die Bildung der graublau aufgehellten Markscheide der gefäßferneren Bezirke eines Markschatthenherdes, der spätere und jüngere dagegen das Auftreten des scharlachfärbbaren Lipoids in adventitiellen Lymphräumen. Welche pathogenetische Erklärung zutrifft, habe ich bisher nicht entscheiden können. Demnach können wir uns also nicht darauf berufen, daß etwa der adventitielle Lymphraum und der ihm benachbarte perivasculäre Raum innerhalb von Markschatthenherden eine erste histologisch greifbare Angriffsstätte der Noxe wäre.

Das Verhalten des *mesodermalen Bindegewebes* in den Entmarkungsherden von multipler Sklerose ist bisher ungenügend untersucht worden, wenigstens, was die Produktion von Fasern angeht. Ich finde nur bei DOINKOW und in der SPIELMEYERSchen Histopathologie des Nervensystems einen Hinweis darauf und eine charakteristische Abbildung dafür, daß es auch in den Herden der multiplen Sklerose zu einer Wucherung mesenchymaler Fasern, vor allem der Reticulinfasern (Gitterfasern, Silberfibrillen) kommt. SPIELMEYER weist mit Recht darauf hin, daß derartige mesenchymale Fasernetze bei multipler Sklerose in ganz ähnlicher Weise wie besonders bei juveniler Paralyse vorkommen. Solche Fasernetze sähe man zwischen Gefäßen, deren Adventitia reichlich Bündel und Lagen von Gitterfasern führe, ziemlich in den Randbezirken der Herde. Ich kann ergänzend hierzu bemerken, daß ich in Rindenherden von multipler Sklerose nie etwas derartiges beobachten konnte, während die vom adventitiellen Bindegewebe ausgehenden Wucherungen von Gitterfasern in Herden der weißen Substanz recht häufig sind (Abb. 22). Gewiß finden sich äußerst komplizierte Netzbildungen der Reticulinfasern gerne *am Rand der Herde*, sie kommen aber sicher auch mehr im Zentrum von Entmarkungsherden vor und sind besonders in großen Herden kein seltener Befund. Auch in länglichen Herden der Markzungen schmaler Windungen habe ich sie beobachten können. Die Faserwucherung hört aber mit der Rindenmarkgrenze auf, in die Rinde hinein reicht die Gitterfaserwucherung nicht. Auch subependymal sowie im Rückenmark habe ich starke Gitterfaserproduktionen auffinden können, immer jedoch nur innerhalb von Entmarkungsherden und nie außerhalb derselben, auch nicht in deren Nähe.

Die komplizierten Netzstrukturen der Gitterfasern zeigen aber in manchen Fällen gewisse Eigentümlichkeiten. Wir sehen nämlich nicht nur solide Fäden zwischen zwei Capillaren ausgespannt neben anscheinend frei verlaufenden und so endigenden Silberfibrillen, sondern manchmal haben wir den bestimmten Eindruck, daß es zur Ausbildung eines Lumens kommt. In einem solchen röhrenförmigen Gebilde ist allerdings, auch wenn wir aufeinanderfolgende Schnitte betrachten, nichts von einem eigentlichen Blutgefäßlumen zu sehen und auch nichts von irgendwelchem Blutgefäßinhalt, etwa von Blutkörperchen

oder Blutplättchen. Bemerkenswerterweise sind solche röhrenförmige Mesenchymalstrukturen, da, wo sie von der Blutgefäßwand eines größeren oder kleineren Gefäßes ihren Ausgang nehmen, von keinerlei Fortsetzung einer Ausstülpung der blutführenden inneren Röhrenwand des Gefäßes gefolgt. Damit dürfte es nicht ganz von der Hand zu weisen sein, daß auf diese Weise die Ausbildung eines rudimentären *röhrenförmigen Lymphgefäßsystems* zustande kommt, was gegenüber dem sonstigen Verhalten der Lymphbahnen im Zentralnervensystem eine ausgesprochen pathologische Besonderheit darstellen würde. Wir kennen ja keine präformierten Lymphröhren im nervösen Gewebe und als Lymphbahnen überhaupt nur die Maschen und Netze des adventitiellen Lymphraums, alle übrige

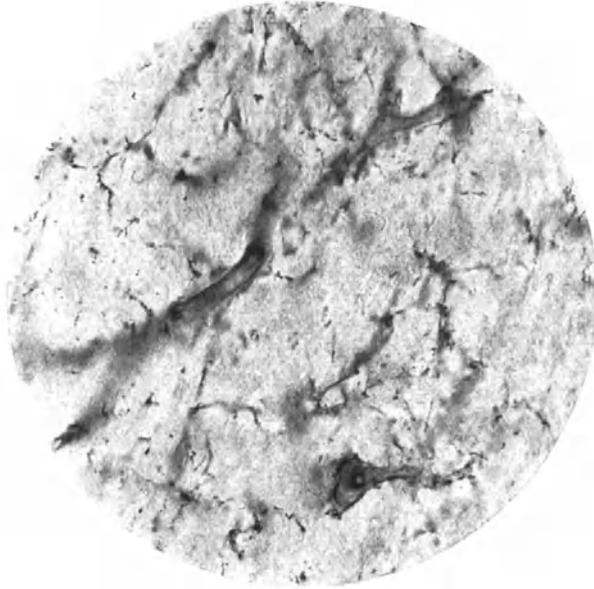


Abb. 22. Multiple Sklerose. Fall STEIMANN. Gefrierschnittversilberungsmethode. Stelle aus einem Entmarkungsherd. Starke Vergrößerung eines Gitterfasernetzes. (Obj. Immersion $\frac{1}{7}$, Ok. $7\times$, Balgauzug 21,5 cm.)

Zirkulation von flüssigen Stoffen im Nervensystem erfolgt außerhalb des Blutbahnsystems *ohne* präformierte und morphologisch abgrenzbare Wände. Wenn es richtig ist, daß durch Wucherungen des adventitiellen mesenchymalen Bindegewebsnetzwerkes eine schlauchartige Verteilung von Lymphbahnen im Herdbereich zur Ausbildung kommt, so dürfen wir hierin wohl eine recht bedeutsame Erscheinung erblicken. Warum es dazu käme, wäre uns aber völlig unklar, wie überdies auch die Bildung solider mesenchymaler Gitterfasernetze pathogenetisch im Dunkel liegt. Daß es bei dieser Sachlage unmöglich ist, aus der oft außerordentlich reichlichen Gitterfaserwucherung einen Rückschluß auf Angriffspunkte der Noxe zu ziehen, bedarf keines weiteren Wortes. Wissen wir doch nicht einmal, ob die Ausbildung der Gitterfasern ein früher oder später Vorgang innerhalb des Entmarkungsherdes ist. Ich betone, daß unsere bisherigen, aus der Kenntnis von histogenetischen und allgemein pathologischen Vorgängen (z. B. bei der Reparation von Verletzungen und anderen schweren Substanzschädigungen des Zentralnervensystems) gewonnenen Vorstellungen vom zeitlichen Werdegang

der Bindegewebswucherungen auf den Sonderfall der multiplen Sklerose nicht unbedingt angewendet werden dürfen. Dazu wissen wir über die Entstehungsbedingungen der Silberfibrillennetze in den Entmarkungsherden bei multipler Sklerose zu wenig. Jedenfalls scheint mir die Ausbildung der Silberfibrillennetze nicht dem spätesten Stadium des *derben kernarmen Gliafaserfilzes* zu entsprechen. Vielleicht wird mit den Gitterfasern ein verhältnismäßig frühes Stadium der Gewebstheorie getroffen. Mit dieser Anschauung würde sich gut vereinigen lassen, daß die Gitterfasern ein primitives, „prä-kollagenes“, „indifferentes“ (HUECK) Mesenchymwuchersstadium darstellen, aus dem sich im normalen Entwicklungsprozeß erst die Umformung zu elastischen oder kollagenen Fasern vollzieht. Wenn wir eine solche Umwandlung in den mesenchymalen faserigen Wucherungen bei multipler Sklerose auch nicht nachweisen können und diese unter den pathologischen Bedingungen des genannten Krankheitsprozesses auch nicht vorzukommen braucht, so dürfen wir doch wenigstens aus dieser entwicklungsgeschichtlichen Kenntnis der Entstehung der Gitterfasern in ihnen eine verhältnismäßig frische, vielleicht auch besonders empfindliche und der Degeneration wieder anheimfallende frühe histopathologische Erscheinung erblicken. Keineswegs aber können wir hieraus irgend einen Anhaltspunkt für die erste und früheste Berührung der Noxe mit dem Gewebe entnehmen.

Ein anderer histologischer Befund am Bindegewebsgefäßapparat hat unsere Aufmerksamkeit schon seit längerer Zeit mehr in Anspruch genommen, die *adventitielle Infiltratbildung*. Lymphocyten und Plasmazellen finden sich nicht selten als Zeichen echter entzündlicher Reaktion in den Lymphgefäßwänden der Blutgefäße. Wir weisen sie nicht nur in den Herden selbst, an ihrer Peripherie zum normalen Gewebe hin nach, sondern häufig auch in der Nachbarschaft der Herde an Gefäßen, die noch völlig im normalen Gewebe liegen. Wir treffen sie ferner in den Meningen an und gerne auch im Gewebe unter dem inneren Höhlensystem des Gehirns, also subependymal. Die Infiltrate sind gewöhnlich völlig an den adventitiellen Lymphraum gebunden und überschreiten die Grenze zum Ektoderm hin nicht. Wenigstens gilt dies für die gewöhnliche chronische multiple Sklerose, sie können im adventitiellen Lymphraum allerdings eine außerordentlich starke Ausdehnung annehmen. Im allgemeinen überwiegen die Lymphocyten, an kleineren Gefäßen sind es allerdings recht oft auch Plasmazellen, die den Infiltratcharakter bestimmen. Man muß sich dabei davor hüten, Zellansammlungen in den adventitiellen Lymphwänden ohne weiteres als Infiltratbildungen zu betrachten. Gerade bei multipler Sklerose, wo die Lymphwände der Gefäße häufig mit dicht gedrängten lipoidhaltigen Körnchenzellen angefüllt sind, können bei oberflächlicher Betrachtung Körnchenzellansammlungen als lymphocytäre Infiltrate fehlgedeutet werden. Allerdings schließt das Vorliegen von Körnchenzellansammlungen im Lymphraum des Adventitiums eine adventitielle Lymphocytinfiltratbildung nicht aus. Beide Zellformen können sich in den adventitiellen Räumen stark vermischen. Wenn wir Gefäße auf eine längere Strecke hin verfolgen, so sehen wir gelegentlich, daß dasselbe Gefäß eine Strecke lang nur Körnchenzellen in seiner Lymphwände birgt, während eine andere Strecke des Gefäßes dichteste Lymphocytinfiltrate ohne jegliche Körnchenzelleinstreuung aufweist. Meist ist es dann so, daß der von der Herdperipherie nach dem Inneren des Herdes gelegene Teil

des Gefäßlängsschnittes reichlich Körnchenzellen mit scharlachfärbbarem Lipoid enthält, während der herdfornere, schon im normalen Gewebe befindliche Gefäßabschnitt Lymphocytinfiltrate erkennen läßt.

Zwischen der klinischen Zeitdauer des Krankheitsfalles und der Stärke und Ausbreitung der Infiltratbildung besteht ein gewisser *Parallelismus*, insofern schon lang dauernde chronische Krankheitsfälle weniger adventitielle Infiltrationen aufweisen, als solche Fälle, die von kürzerer Gesamtdauer waren oder bei denen eine schubartige Verschlimmerung einige Zeit vor dem Tode aufgetreten war. Aber selbst bei alten chronischen Fällen finden sich immer noch einzelne Herde, an deren Peripherie adventitielle Infiltrationen nachzuweisen sind. Man muß in solchen Fällen nur ziemlich lange suchen, bis man derartige Stellen auffindet. Auch ist in frischeren Fällen ein deutlicher Unterschied bemerkbar: kernarme Entmarkungsherde älteren Charakters mit diffuser und derber Gliafaserwucherung, Herde, in denen der lipoide Abbau schon zu Ende gegangen oder soweit vorgeschritten ist, daß nur mehr im adventitiellen Lymphraum der Gefäße des Entmarkungsherdens wenig lipoidhaltige Körnchenzellen sich finden, zeigen im allgemeinen an den in ihnen enthaltenen Gefäßen keine Lymphocytinfiltrate mehr. So dürfen wir also die adventitielle Infiltratbildung mit Lymphocytin und Plasmazellen noch am ehesten als Anzeichen einer Frühreaktion auf die Noxe ansehen. Und hierin werden wir noch durch Befunde bestärkt, die uns derselbe Gewebsvorgang der adventitiellen Infiltratbildung bei anderen Infektionskrankheiten des Zentralnervensystems bietet.

Ich darf hier darauf verweisen, daß bei der progressiven Paralyse, wenn sie in ein stationäres oder weniger akutes Stadium tritt, die Infiltratbildung wesentlich abnimmt, ich darf erwähnen, daß bei derselben Krankheit der künstliche Heilvorgang mit Malaria- oder Recurrensfieber zu einer weitgehenden Rückbildung der gesamten Infiltratbildung führt, ich darf ferner anführen, daß auch bei der lethargischen Encephalitis in den Spätstadien die Infiltratbildung, wenn auch nicht ganz verschwunden, so doch erheblich regional eingeengt und in ihrer Intensität wesentlich zurückgegangen ist. So finden wir bei dem im Stadium des chronischen Parkinsonismus gestorbenen Kranken geringe Infiltratbildungen mit Lymphocytin nur mehr in den Blutgefäßwänden der Substantia nigra. Solche Erfahrungen lassen sich verallgemeinern, insofern als bei jeder Infektionskrankheit des Zentralnervensystems, wenn sie überhaupt zur Infiltratbildung führt und mit einer mehr subakuten und chronischen Verlaufsweise einhergeht, die klinisch langsamer und schleichender verlaufenden oder in Heilneigung begriffenen Stadien der Krankheit durch geringere Infiltratbildung ausgezeichnet sind, als die stark progredienten oder mit schweren Schüben einhergehenden Verlaufsformen.

Damit dürfen wir also der Infiltratbildung ganz allgemein, wenn sie nicht in Form der symptomatischen Entzündung, sondern als selbstständige Reaktionsweise auftritt, das Kennzeichen einer Frühreaktion des Gewebes auf die Noxe zuschreiben. Mehr aber läßt sich nicht sagen. Welcher Art die zur Infiltratbildung führende Noxe ist, ob sie die Einwirkung eines lebenden Krankheitserregers überhaupt anzeigt oder ob auch rein toxische Einwirkungen denselben Typus der Infiltratbildung verursachen können, steht keineswegs fest. Völlig verfehlt wäre aber die Annahme, daß da, wo die Infiltratbildung auftritt, nun auch ein Krankheitserreger vorhanden sein muß. Wir haben demnach in der Infiltratbildung kein Anzeichen der Erregeranwesenheit im Gewebe vor uns und wir können nicht einmal das mit Sicherheit sagen, daß an *den* Orten, wo eine Frühreaktion des Gewebes auf die Noxe in Form der Infiltratbildung vorhanden ist, ein Krankheitskeim einmal anwesend gewesen sein muß.

Wenn wir somit die Schlußfolgerungen aus unserer Darstellung der Gewebsveränderungen bei multipler Sklerose ziehen wollen, so müssen wir feststellen, daß kein einziger der nachgewiesenen histologischen Befunde uns die Annahme einer örtlichen Erregerwirksamkeit erlaubt. Wir finden weder in den Markscheiden- und Achsenzylinderveränderungen noch im Verhalten des Gliagewebes noch bei Untersuchung der mesodermalen Gewebsveränderungen Anhaltspunkte für besondere Kontaktstellen zwischen Noxe und Gewebe.

Also ein Versagen auf der ganzen Linie!

3. Regionale Verteilung der Entmarkungsherde in ihrer Bedeutung für die Pathogenese der multiplen Sklerose.

Die feineren histologischen Merkmale in den Entmarkungsherden gestatten uns keinen Einblick in eine örtliche Erregerwirksamkeit oder überhaupt hin-

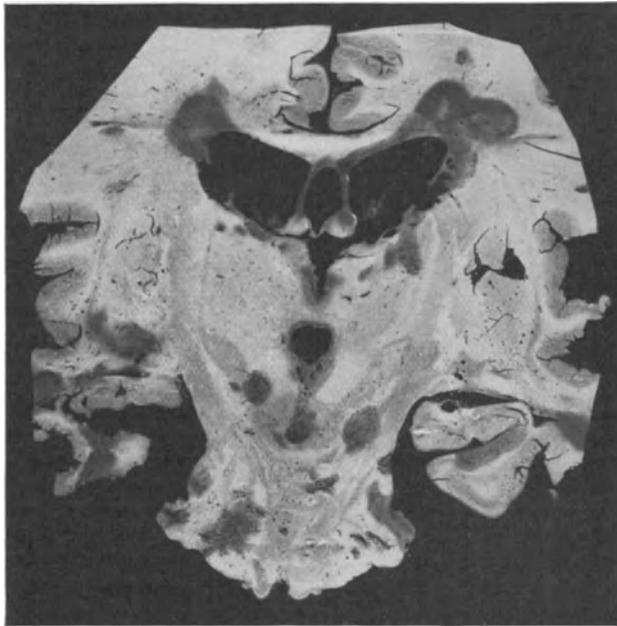


Abb. 23. Multiple Sklerose. Fall God. Die Herstellung der Abbildung erfolgte in der Weise, daß ein Markscheidengefrierschnitt (eingebettet in Canadabalsam und mit Objekträger und Deckglas bedeckt) auf lichtempfindliches Papier gelegt und dann belichtet wurde, wodurch das hier abgebildete Negativ entstand. Originalgröße des durch beide Hemisphären gelegten Gefrierschnittes, von dem die Rindenteile vorher oben abgeschnitten waren. Die Entmarkungsherde stellen sich ähnlich wie in der unbehandelten Scheibe dar. Man beachte die stärkere Entmarkung um die Hirnhöhlen herum, während an der Brücke die Entmarkungsherdbildung mehr von außen nach innen zu vor sich geht.

sichtlich irgendwelcher Angriffspunkte der Noxe am Gewebe. Vielleicht könnte nun die grobe Betrachtung der Herdbildung nach den Gesichtspunkten ihrer Verteilung aufschlußreicher werden?

Daß nicht nur die histologischen Merkmale der herdförmigen Entmarkung, sondern auch ihre regionale Verbreitung der Krankheit ein charakteristisches Gepräge geben, ist schon lange bekannt. Der herdförmige Markfaserschwund findet sich gerne in der weißen Substanz des Gehirns, während das Rindengrau

weniger betroffen ist. Viele Untersucher haben weiterhin feststellen können, daß die Gegend um die Ventrikel herum vom Krankheitsprozeß bevorzugt ergriffen wird (Abb. 23), so daß in den allermeisten Fällen der Eindruck entsteht, die schädigende Ursache dringe von dem inneren Höhlensystem aus in die zentralnervöse Substanz ein. Wenigstens gilt dies für das Gehirn. Beim Rückenmark dürfte es anders sein. Hier sieht man besonders deutlich an Längsschnitten, wie die Herde von der äußeren Peripherie aus (dazu gehört natürlich auch die von der vorderen Medianfissur und von der hinteren Mittelfurche begrenzte Rückenmarksoberfläche) ins Innere hinein sich fortsetzen und damit im Querschnitt eine Keilform mit der Basis an der Rückenmarkperipherie annehmen.

Sehen wir beliebige Fälle von multipler Sklerose auf die *Herdverteilung* hin an, so läßt sich zeigen, daß die Gegend der *lateralen Teile der Seitenventrikel* fast in jedem Fall herdförmige Entmarkungen aufweist und zwar sehr gerne in symmetrischer Form, daß also an dieser Stelle so etwas wie ein Wetterwinkel der multiplen Sklerose liegt (Abb. 24, 25, 27, 28). Auch die Gegend um die Hinterhörner zeigt häufig mehr oder weniger ausgedehnte herdförmige Entmarkungen (Abb. 29, 30). Interessant ist weiterhin, daß die herdförmige Entmarkung nicht nur auf das *Dach* der Seitenventrikel, den Balken, übergreift, sondern auch die *medialen* seitlichen Begrenzungen in sich schließt, indem häufig auch das Septum pellucidum in allen seinen Teilen und der Fornix mit ergriffen ist (Abb. 25, 26, 28). Auch an den *Unterhörnern* und unter den ependymalen *Begrenzungen des 3. und 4. Ventrikels* finden wir häufig Entmarkungsherde. Selbst in Fällen, in denen es nicht zu einer ausgedehnten Verbreitung vieler einzelner Herde im ganzen Gehirn gekommen ist, läßt sich trotzdem diese Bevorzugung der die inneren Höhlen des Gehirns umschließenden Hirnteile nachweisen. Verfolger wir die Fortsetzung der Herde von der inneren Oberfläche, d. h. vom Ependym der Ventrikel aus in das Gehirn hinein, so sehen wir eine gewisse Gesetzmäßigkeit: Gewöhnlich ist die Herdbildung so, daß die ventrikelnahe Begrenzung des Herdes eine Art Basis desselben bildet, von der aus der Herd sich bogen- oder keilförmig nach dem Hirnmark zu verjüngt (Abb. 29). Wenn wir Serienschnitte von unter dem Ependym gelegenen Hirnmarkherden machen, so können wir recht oft gerade an und unter dem Ventrikel Herde auffinden, die durch schmale Entmarkungsbrücken mit mehr hirnwärts gelegenen Herden in Verbindung stehen. Solche Brücken lassen sich oft nur an einem kleinen Teil der Schnittserie auffinden, die zwei benachbarten Entmarkungsherde hängen dann nur in einigen wenigen Schnitten der ganzen Serie miteinander zusammen, erscheinen sonst aber völlig unverbunden.

Häufig ist auch zu beobachten, daß von der an das Ependym angelagerten Gegend aus Entmarkungsprozesse zwar in deutlich ausgesprochener Herdbildung, aber doch diffus und mehr *flächenhaft* oder *plattenartig* (Abb. 24, 26, 27, 28) vor sich gehen. Ein andermal läßt sich ein zapfenförmiges, einfaches oder gegabeltes Hineinkriechen des Markzerfallherdes vom Subependymalgebiet als Basis aus in das tiefere Gewebe hinein feststellen. In weiter fortgeschrittenen Fällen sehen wir nicht selten, wie die ganze Gegend unter dem Ependym weit in das Gewebe hinein, fast der völligen Ependymauskleidung entsprechend, entmarkt ist. Ich bezeichne dies als *totalen subependymalen Entmarkungsmantel* oder als *Mantel-* bzw. *Plattenherde*. So unsystematisch also der Prozeß der

Herdbildung unter dem Ependym auch im einzelnen Fall vor sich geht, so ein-
förmig und gleichartig erscheint bei vergleichender Betrachtung einer großen



Abb. 24.

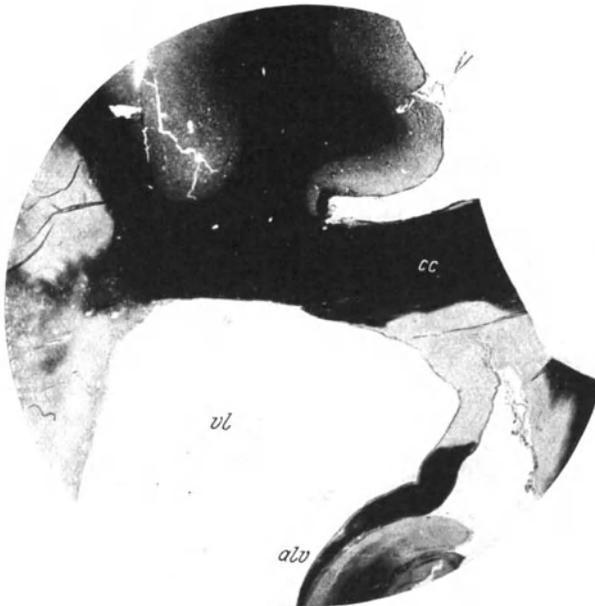


Abb. 25.

Zahl von Fällen die *Prädilektion der Herdbildung unter dem Ventrikependym*,
und da offenbar das ganze Ventrikelsystem pathogenetisch am Prozeß beteiligt

ist, muß sich dies auch an den *oberen* (dorsalen) und *inneren* (medialen) Begrenzungen der Ventrikel auswirken.



Abb. 26.



Abb. 27.

Es wäre unrichtig, wenn wir als Begrenzungsformen der Herde strenge Bogen- oder Kreislinien annehmen würden. Bei Untersuchung der Herdbildung in großen Hirnschnitten sehen wir immer wieder, daß die bogenförmigen, ovalen

oder geradlinigen Begrenzungen der Herde von einem oder mehreren Zapfen nach dem gesunden Gewebe hin unterbrochen werden. Oft ist es auch so, daß

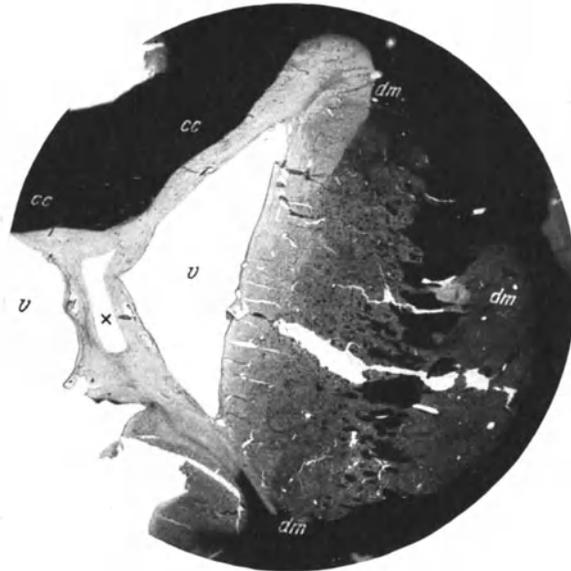


Abb. 28.

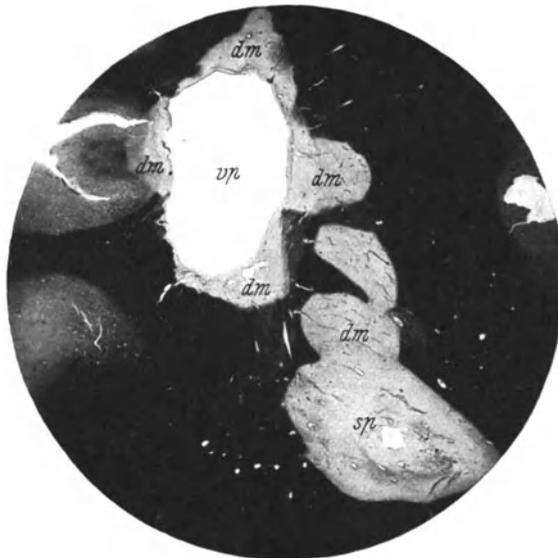


Abb. 29.

die Zapfen, wie in dem vorhin schon geschilderten Fall, nur eine Verbindungsbrücke zu einem zweiten kugel- oder eiförmigen Herd darstellen. Solche Brücken sind dann in ihrer Tiefenausdehnung viel kleiner, als die durch sie verbundenen Herde und so kommt es, daß, wenn nur wenige Schnitte gemacht werden, die

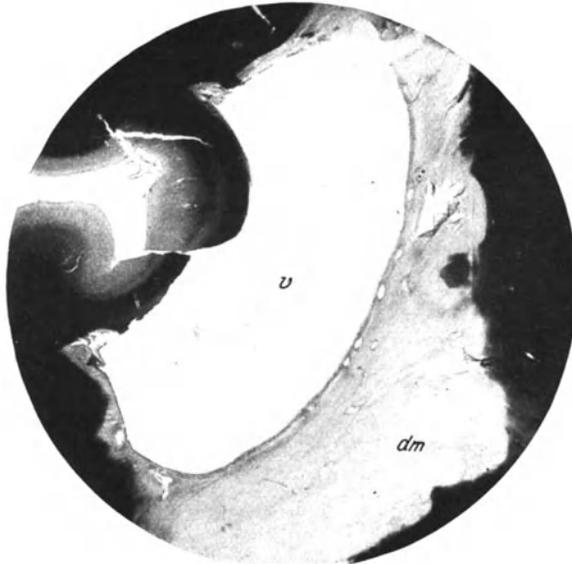


Abb. 30.

Abb. 24–30. (Seite 378–381.) Multiple Sklerose. Markscheidenfärbung am Gefrierschnitt. (Obj. Mikrotar 70, Balguszug 11 cm.) Zeichenerklärung: *abv* Muldenblatt, *bg* Blutgefäßhohlraum, *cc* Balken, *c pell* Hohlraum des Septum pellucidum, *dm* herdförmige Entmarkungen, *sp* spongiöse Auflockerung, *v* Ventrikel, *vl* Seitenventrikel, *vp* Hinterhorn des Seitenventrikels, + bedeutet die Höhle des Septum pellucidum. Abb. 24 stammt von Fall TRITSCHLER, Abb. 25 und 30 von Fall HRABAL, Abb. 26 von Fall GOD, Abb. 27 von Fall SCHLESINGER, Abb. 28 und 29 von Fall BRACK.



Abb. 31. Multiple Sklerose. Fall BRACK. Markscheidenfärbung am Gefrierschnitt. 2 herdförmige Entmarkungen ausgehend von der Tiefe je einer Furche mit annähernd symmetrischer Ausdehnung in die anliegenden Windungen hinein. An beiden Entmarkungsherden wird die Rindenmarksgrenze nicht respektiert, sondern die Ausdehnung erfolgt auch ins Mark hinein. (Obj. Mikrotar 70, Balguszug 20 cm.)

Brücken häufig nicht aufgefunden werden und so ein Zusammenhang zweier Herde, der in Wirklichkeit vorliegt, nicht nachgewiesen werden kann.

Rindenherde fehlen bei der multiplen Sklerose, wie schon SPIELMEYER hervorgehoben hat, *keineswegs*. Manchmal sehen wir von der Tiefe einer Furche zwischen zwei Windungen ausgehend eine wie mit einem Zirkel in den beiden Windungen abgezeichnete Begrenzung eines Herdes, wobei der Mittelpunkt des vom Zirkel gezogenen Kreises in die Furche zu liegen kommt (Abb. 31).

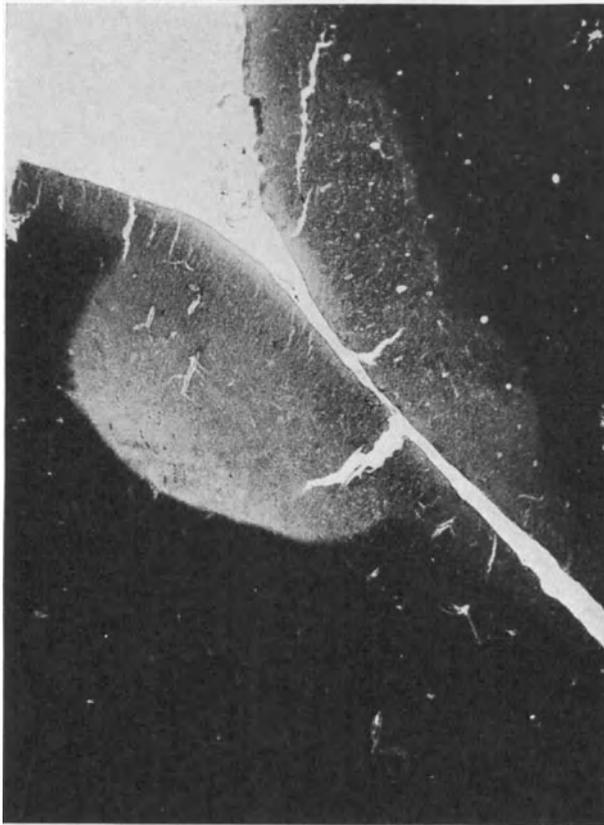


Abb. 32. Multiple Sklerose. Fall SONNENBURG. Markscheidenfärbung am Gefrierschnitt. Wurstförmige Entmarkungen zweier benachbarter Windungen am Übergang der Windungskuppe ins Windungstal. Die Herdgrenze verläuft über die Furche hinweg. (Mikrotar 35, Balgauzug 21 cm.)

An anderen Stellen finden wir Herde an der Kuppe einer Windung und auch hier oft eine eigentümliche nach der Tiefe zu bogen- oder keilförmige Begrenzung der Herdbildung. Manchmal ist der Entmarkungsherd mehr flächenhaft, die innere Herdgrenze verläuft der Oberfläche der Rindengirlande dann parallel und die Herdbildung geht nicht so weit in die Tiefe. Damit soll aber keineswegs gesagt sein, daß alle Rindenherde immer mit der Rindenoberfläche in Zusammenhang stehen; es gibt zweifellos auch kreisförmig oder oval begrenzte Entmarkungsherde der tieferen Rinde ohne irgend einen Zusammenhang mit der Hirnoberfläche und mit vollkommen geschlossener Abgrenzung nach allen Seiten hin innerhalb des Rindengraus selbst.

Besonders interessant ist es gelegentlich einmal zu beobachten, wie die Herdbildung zwei benachbarte Windungen nicht nur in der Tiefe einer Furche, sondern auch an den oberen Abschnitten der beiden einander gegenüberliegenden Seitenteile der Windungstäler ergreift. Es kann dann der Fall sein, daß die Herdbegrenzung so in den beiden einander benachbarten Windungstälern verläuft, wie wenn gar keine trennende Furche vorliegen würde. Die Kugel-, Ei- oder Wurstform solcher Herde hat dann als gedachte Zentralachse eine Linie, die nicht dem Hirn selbst, sondern nur der Furche angehört. Ich nenne solche Herde *Meningealachsenherde* (Abb. 32). Eine derartige Herdbildung legt die Vermutung besonders nahe, daß von der äußeren Oberfläche des Gehirns und zwar von den Meningen aus die Noxe eindringt. Interessant ist in solchen Fällen die Beobachtung, daß die im Bereich des wurstförmigen Herdes auf beiden Seiten gelegenen Tangentialfasern ebenfalls haarscharfe Entmarkungsgrenzen und zwar durchaus konform mit der Herdbegrenzung aufweisen.

Manchmal macht ein vom Mark herkommender Herd an der Rindenmarkgrenze Halt und zeigt hier die Neigung, sich parallel mit dem Verlauf der Rindenmarkgrenze, ohne weiteres Eindringen in die Rinde, auszudehnen. Es kommt so zu einer Art von *pilzförmiger Herdbildung*, wobei der obere Rand des Pilzhutes mit der Rindenmarkgrenze abschneidet, während der Stiel des Pilzes in die Tiefe des Markes reicht. Ausgesprochene Formen dieser Art sind jedoch nicht sehr häufig. Gewöhnlich wird von einem rindennah gelegenen Entmarkungsherd der weißen Substanz die Rindenmarkgrenze *nicht* respektiert und damit kommt es auch zu einem Eindringen des Herdes in die Rinde.

Auch im Kleinhirn, in der Brücke und im verlängerten Mark finden sich Herde. Vom Rückenmark haben wir schon gesprochen. Kleinhirnherde zeigen gerne eine Entmarkung, die entsprechend dem Verlauf der einzelnen Markzungen um sich greift, also eine ausgesprochen stielartige Verteilung der Entmarkung in der weißen Substanz. Herde in der Brücke und im verlängerten Mark zeigen die Bevorzugung der Herdbildung vom inneren Höhlensystem aus wohl auch noch, aber nicht mehr so ausgesprochen, weil hier auch zahlreiche zweifellos von der äußeren Oberfläche ausgehende Herdbildungen nachweisbar werden. Bezüglich der Verteilung der Herde im Längsverlauf des Rückenmarks kann ich REDLICH'S Beobachtung durchaus bestätigen, daß in manchen Fällen Häufigkeit der Herdbildung und die Größe des einzelnen Herdes caudalwärts abnehmen.

Bisher noch nicht erwähnt sind eigentümliche *Konfigurationen der Herdbegrenzung*. Man spricht von Landkartenherden, wenn statt einer einzigen Begrenzungslinie wellenförmig verlaufende Bogenlinien in mehrfacher Anzahl, 4—5 und noch mehr solcher Bogenlinien vorhanden sind, zwischen denen Entmarkungen liegen, während die welligen Bogenlinien selbst mehr oder weniger intakte Markscheidensubstanz enthalten. Eine bisher nicht beschriebene Unterart dieser Landkartenherde sind die als *Wellenherde* zu bezeichnenden Formen, bei denen die mehrfachen wellenförmigen, markhaltigen Linien nicht konzentrisch kreisförmig angeordnet, sondern mehr geradlinig parallel verlaufen (Abb. 33 und 34). Erwähnenswert ist hier auch, daß nicht allzuseiten in großen Entmarkungsherden intakte Markscheideninseln zurückgeblieben sind. Der pathogenetische Prozeß zeigt also sowohl bei den Landkarten- wie bei den Wellenherden und im letztangeführten Fall eine eigentümliche Neigung zur Verschonung von Teilen, die bei einem kontinuierlichen und systematischen



Abb. 33. Multiple Sklerose. Fall HAYBACH. Markscheidenfärbung am Gefrierschnitt. v Ventrikel. Wellenherd unterhalb der Furche im Mark. (Obj. Mikrotar 70, Balgauzug 11 cm.)

Vordringen der Noxe eigentlich hätten mit-ergriffen werden müssen. Wir dürfen also hieraus zum mindesten auf eine anscheinend ungeordnete Weiterverbreitung der Schädlichkeit im Gewebe schließen.

Die Herdgrenze zum gesunden Gewebe hin ist häufig sehr scharf abgeschnitten, manchmal findet sich, worauf schon hingewiesen ist, ein Übergang eines hellen „entmarkten“ Herdes erst über eine Markschattenstelle in das normale Gewebe, aber auch ein solcher kombinierter Herd bietet dann an der Übergangsstelle des Markschattenbezirkes zum unversehrten Gewebe eine scharfe Grenze. Von der eigentümlichen Auflockerung und Vakuolisierung eines im unversehrten Gewebe liegenden, die Peripherie des Entmarkungsherdes parallel umschließenden Bandes haben wir schon gesprochen und diese eigentümliche Erscheinung als periphere circumfokale Areolierung bezeichnet.

Schließlich müssen wir noch hervorheben, daß die Grenzen des Entmarkungsvorgangs sich nicht immer in der Form scharf abgestanzter Markierungen zwischen schwerer Markscheidendestruktion bzw. Markschattenbildung einerseits und normaler



Abb. 34. Multiple Sklerose. Fall HAYBACH. Markscheidenfärbung am Gefrierschnitt. Anderer Wellenherd in starker Vergrößerung. (Obj. Mikrotar 35, Ok. 7 ×, Balgauzug 20 cm.) Rechts im Bild ist die Rindenmarkgrenze sichtbar.

Markscheide andererseits darstellen, sondern es kommt manchmal ein mehr fließender Übergang vor. Hierbei handelt es sich um Anfärbungen, die häufig so aussehen, wie wenn die Markscheidenfärbung nicht richtig geglückt wäre. Die schwächere Verteilung des Farbstoffes auf der Markscheide grenzt sich nicht mehr scharf ab, sondern fließt allmählich in das Gebiet der normal dunklen Farbe der Markscheide über. Solche unscharfe Begrenzungen treffen wir neben der häufigeren scharfen gelegentlich einmal und dann nur in den klinisch jüngeren Krankheitsfällen an. Zu lipoidem Abbau ist es dabei noch nicht gekommen und die Wahrscheinlichkeit, daß es sich bei solchen Herdbildungen nicht um Kunstprodukte unserer technischen Darstellung handelt, schöpfen wir eigentlich nur aus der Tatsache, daß verschiedene Markscheidenfärbungen zu demselben Ergebnis führen und ferner in Serienschnitten die mangelhaft angefärbten Stellen immer wieder in annähernd gleicher Anordnung und am gleichen Platz sich nachweisen lassen.

Daß in isolierten kleinen Herden eine Abhängigkeit von der Gefäßanordnung gerne zum Vorschein kommt, haben wir schon betont. Im Zentrum eines solchen Herdes liegt dann ein Gefäßquerschnitt, während ovale, elliptische und langgestreckte Herde keinen Gefäßquerschnitt, sondern einen *Gefäßlängsschnitt* als Zentralachse aufweisen. Aus dieser unterschiedlichen Anordnung der Gefäßachsen solcher Herde geht ja schon an und für sich eine gewisse Abhängigkeit vom Gefäß hervor. Besonders schön sehen wir diese Abhängigkeit an den bereits erwähnten Entmarkungsbrücken zwischen zwei Herden, indem nämlich innerhalb der Entmarkungsbrücken ein längs verlaufendes und in der Mittelachse einer solchen Brücke gelagertes Gefäß zu sehen ist. Freilich findet sich an den perivascular gelegenen kleinen Entmarkungsherden, wenn sie in großer Zahl auftreten, bald die Neigung zum Zusammenfließen, so daß irgendwelche genetisch zu deutenden Zusammenhänge hier rasch verschwinden.

Gehirnmark, vor allem die Umgrenzung des inneren Höhlensystems, Brücke, verlängertes Mark und Rückenmark waren in 28 untersuchten Fällen *reichlich* mit Herden versehen, etwas seltener die Hirnrinde, das Kleinhirn häufiger, wobei jedoch auch hier die Herde der weißen Substanz überwogen. Wir können zusammenfassend sagen, daß keine Stelle des Zentralnervensystems von der Herdbildung verschont bleibt, wenn auch gewisse Bevorzugen unverkennbar sind. Auch die graue Substanz wird da, wo sie dem inneren Höhlensystem des Gehirns naheliegt, fast genau so ergriffen, wie die weiße: In Oblongata, Brücke, Thalamus und Linsenkern finden wir Herde, die Grau und Weiß umfassen. Beteiligt ein und derselbe Herd graue und weiße Massen, so ist kein Verschonen oder Umgehen grauer Gebiete nachzuweisen.

Was wir über Verteilung und Begrenzung der herdförmigen Entmarkung erfahren haben, können wir nunmehr in seiner Bedeutung für die Pathogenese des Leidens untersuchen: Vom inneren Höhlensystem des Gehirns aus dringt die Schädlichkeit in den allermeisten Fällen ein, aber sie verbreitet sich auch von den äußeren, den Meningen zugewandten Oberflächen aus, wenn auch hier vielleicht nicht in derselben Stärke und Häufigkeit wie vom inneren Höhlensystem aus. Man vgl. hierzu die auf S. 386 stehende schematische Abb. 35. Wo dieses Höhlensystem nach dem caudalen Ende zu aufhört, kommt auch die Bevorzugung der Herdbildung von ihm aus zum Stillstand. Schon in der Brücke und im verlängerten Mark sieht man dies, mehr aber noch im

Rückenmark. Die Verbreitung der Noxe geschieht völlig ohne Bevorzugung irgendwelcher physiologisch zusammengehöriger Teile des Parenchyms. Von einer Systematik des Befallenwerdens bestimmter Bahnen oder in ihrer nervösen Funktion irgendwie zusammengehöriger Teile kann nicht die Rede sein. Die Verbreitung erfolgt also ohne Rücksicht auf irgendwelche Struktur- oder Funktionszusammenhänge des nervösen Parenchyms. Was wir sehen, ist nur eine gewisse örtliche Abhängigkeit vom Gefäßverlauf bei kleinen Herden, eine Abhängigkeit, die aber auch nicht als durchgängige Gesetzmäßigkeit gilt. Wir

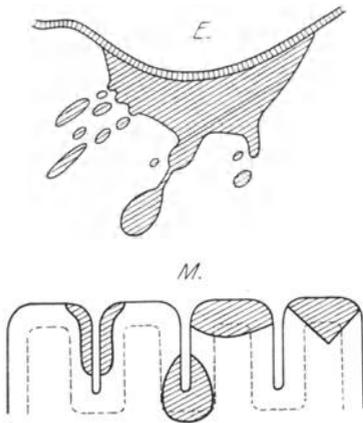


Abb. 35. Schematische Darstellung der Herdausbreitung vom Ependym *E* und von den Meningen *M* aus. Auf dem oberen Teil sieht man die eigentümlichen Zapfenbildungen und die Brückenbildung zu benachbarten tiefer gelegenen Herden. Auf dem unteren Teil der Abbildung sind 3 Hirnfurchen dargestellt, die Rindenmarkgrenze ist gestrichelt gezeichnet. Die erste Furche links zeigt zu ihren beiden Seiten einen Meningealachsenherd. Der Herd in der Tiefe der zweiten Furche zeigt die mangelnde Respektierung der Rindenmarkgrenze, wie überdies auch die nach rechts nächstfolgenden Herde in den Rindenkuppen. Die Entmarkungsherde sind schraffiert gezeichnet.

dürfen annehmen, daß, wenn die Noxe in irgend einer Form dem Gefäßverlauf folgt, sie sich bei der weiteren Ausbreitung im Gewebe sehr bald von der durch den Gefäßverlauf bedingten Abhängigkeit befreit und nun anscheinend völlig ungezügelt im Gewebe sich weiter verteilt. Worin diese vorübergehende Abhängigkeit vom Gefäßverlauf besteht, ist aus den bisher gewonnenen Ergebnissen jedenfalls nicht zu ersehen. Wir dürfen vielleicht vermuten, daß die rasch erlangte Unabhängigkeit vom Gefäßverlauf auf eine mit Eigenbeweglichkeit ausgestattete Noxe zu beziehen ist.

Wenn wir annehmen wollten, das die Krankheit verursachende Gift dringe von der Blutbahn aus ein und wenn wir weiterhin mit dieser Hypothese die Pathogenese anderer Krankheitsformen vergleichen, bei denen ein solches Eindringen lebender Keime von der Blutbahn aus in das Gehirn hinein sicher stattfindet, so müssen wir die als metastatische Encephalitis bezeichnete (SPATZ) Form einer Hirnentzündung heranziehen. Die Verbreitung der Herde bei einer solchen metastatischen Encephalitis bietet gegenüber derjenigen bei der multiplen

Sklerose so viele Unterschiede, daß wir für die Anordnung der Herde bei der multiplen Sklerose in keiner Weise den Verteilungstypus der metastatischen Encephalitis heranziehen können. Bei dieser ist es die ziemlich gleichmäßige Kleinheit der Herde und die strenge Gefäßgebundenheit, sowie die etwas andersartige regionale Verteilung, die mangelnde Bevorzugung für die Gegend um das innere Höhlensystem, die uns als Gegensatz zur multiplen Sklerose auffällt. Ich brauche hierauf nicht näher einzugehen, hat doch SPATZ in ausgezeichneter Darstellung die unterschiedlichen Momente festgelegt.

Wenn wir die *klinischen Verhältnisse* der multiplen Sklerose betrachten, so fällt uns auf, daß das Anfangsstadium der Erkrankung häufig durch eine isoliert auftretende Hirnnervenerkrankung eingeleitet wird. Eine isolierte Hirnnervenerkrankung, etwa des Sehnerven oder einzelner Bewegungsnerven der Augen, vor allem des Abducens, aber auch Lähmungen des 7. Hirnnerven (Facialis) und selten auch Reizerscheinungen von Seiten des 5. Hirnnerven

(Trigeminus) finden sich als anfängliche Erscheinungen in einem recht großen Prozentsatz aller Fälle. Wir vermuten dabei, wenigstens bezüglich des Sehnerven, daß der Erkrankungsherd in *dem* Abschnitt dieses Nerven gelegen ist, der zwischen der Sehnervenkreuzung und dem Eintritt des Nerven in den Augapfel liegt. Also in einem ziemlich peripheren Abschnitt! Diese Annahme steht, wenn wir sie auch für die anderen Hirnnerven verallgemeinern dürfen, in einem gewissen Widerspruch mit unserer Feststellung, daß vom inneren Höhlensystem der Ventrikel aus die Noxe bevorzugt im Gehirn sich verbreitet. Jedoch haben wir hier ganz verschiedene Stadien des Krankheitsverlaufs vor uns. Bei den Hirnnervenerkrankungen handelt es sich um initiale, dem ausgebildeten Krankheitsbild weit vorauseilende Erscheinungen, die häufig einer recht erheblichen oder gar restlosen Rückbildung zugänglich sind. Es scheint so zu sein, wie wenn in den Hirnnervenerscheinungen ein Primärherd der Erkrankung zum Ausdruck käme, mit dem eine erste Ansiedlung der Noxe im Zentralnervensystem zu unserer Kenntnis kommt und daß dann ein längeres Ruhestadium der Noxe einsetzt, vielleicht eine inaktive Persistenz derselben. Erst nach Ablauf vieler Monate und unter Umständen sogar vieler Jahre findet ein starkes Wiederaufflackern des Krankheitsprozesses statt. Die weitere Verbreitung der Noxe im Gehirn wäre dann erst in diesem zweiten Stadium zu erwarten und erst in diesem käme es zu dem Eindringen der Schädlichkeit von den Ventrikelhöhlen und vom Meningealraum aus. Die Strombahn, in der sich die Noxe zwischen Primärphase und dem zweiten Stadium ausbreitet, müßte das Liquorsystem sein und von diesem Gesichtspunkt aus ließe sich jede bisher festgestellte Verteilungsweise erklären.

Die eben geschilderte klinische Entstehungsweise erinnert uns etwas an das Verhalten bei der Syphilis, wo es ja im sekundären Stadium der Erkrankung gerne zu Krankheitserscheinungen am Zentralnervensystem in Form von Hirnnervenschwächen (Neurorezidiven) kommt und wo dann erst viel später eine weitere schwere Verbreitung der Noxe in Gestalt des lebenden Krankheitskeimes, bei der progressiven Paralyse z. B., vor sich geht. Die Aufstellung einer solchen Analogie hat freilich solange keinen Wert, als es nicht gelungen ist, die Art des krankmachenden Agens bei der multiplen Sklerose festzustellen.

Ich habe es absichtlich unterlassen, Krankheiten in den Kreis dieser Betrachtung einzubeziehen, deren nächste Verwandtschaft, wenn nicht Identität mit der multiplen Sklerose vermutet wird. Auf der einen Seite gehört hierzu die disseminierte Encephalomyelitis, die den akuten Formen der multiplen Sklerose zugerechnet wird, auf der anderen Seite diejenige chronisch verlaufende Form der diffusen Sklerose, die man mit SPIELMEYER als sklerosierende Hemisphärenmarkentzündung bezeichnen kann. Mir scheint es noch verfrüht, über die ätiologischen Beziehungen der beiden genannten Krankheitsgruppen zur multiplen Sklerose etwas aussagen zu wollen. Erst wenn wir in der Lage wären, die Krankheitserreger dieser Krankheiten zu kennen, ist die Feststellung von ätiologischer Identität oder Gruppenverwandtschaft möglich. Selbst wenn der Typus der Herdverteilung bei akuter disseminierter Encephalomyelitis ganz genau derselbe wäre wie bei der chronisch verlaufenden Form der multiplen Sklerose, was ich übrigens nicht zugebe, so wäre damit noch garnichts für die Entstehung dieser Krankheit durch ein und denselben Krankheitserreger bewiesen; ja nicht einmal eine Ähnlichkeit oder Gruppenverwandtschaft der

Krankheitskeime. Nehmen wir doch als Beispiel etwa nur die Ähnlichkeit der Verteilung der Krankheitsprozesse bei progressiver Paralyse und afrikanischer Trypanosomenkrankheit, auf die SPIELMEYER uns schon vor Jahren hingewiesen hat! Wäre es nicht ganz falsch, bei diesen beiden genannten Krankheiten aus Ähnlichkeiten der Verteilung der Gewebsprozesse im Gehirn und aus den histologisch doch recht ähnlichen Gewebsprozessen selbst auf eine Verwandtschaft oder gar Identität des Virus zu schließen? Würden wir hier die Noxe nicht kennen, wäre aber derartige kurzschlüssigen Theorien Tür und Tor geöffnet.

4. Die Silberzellen bei multipler Sklerose und ihre regionale Verteilung.

Bisher haben wir bei der Durchforschung des Zentralnervensystems der Polysklerotiker weder an den krankhaften Gewebsveränderungen selbst noch in ihrer Verteilung und Begrenzung irgendein sicheres Zeichen für die Anwesenheit oder örtliche Wirksamkeit der Noxe gefunden. Wenn wir nunmehr zurückgreifen dürfen auf unsere Feststellungen bei der *progressiven Paralyse*, bei der wir ja mit dem neuen Gewebsschnittversilberungsverfahren außer den

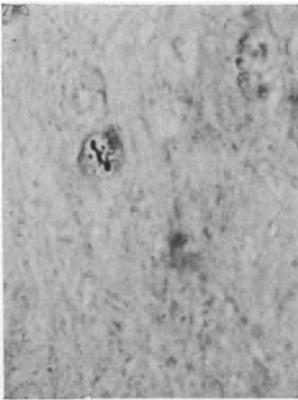


Abb. 36.

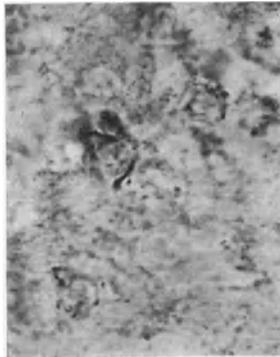


Abb. 37.

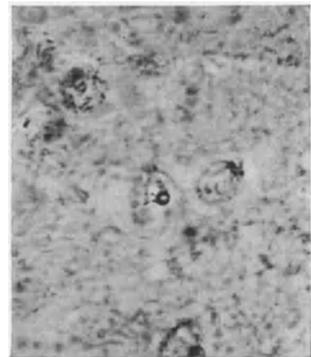


Abb. 38.

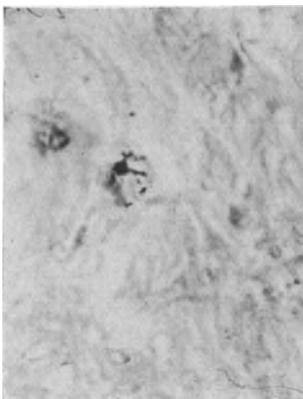


Abb. 39.

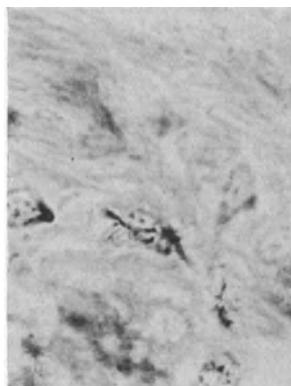


Abb. 40.



Abb. 41.

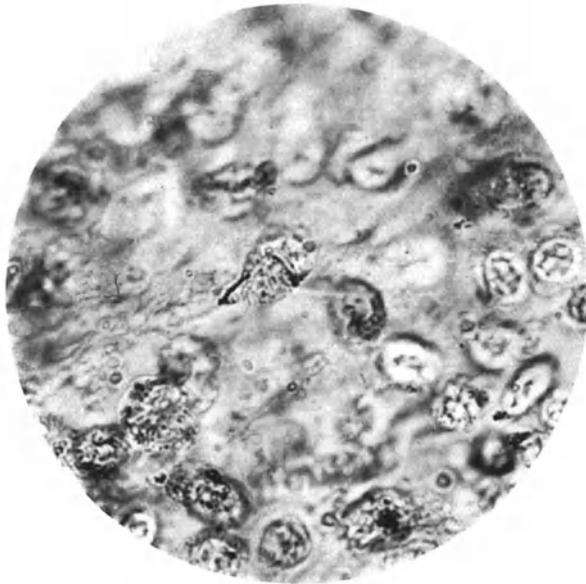


Abb. 42.

Abb. 36–42. Multiple Sklerose. Gefrierschnittversilberungsmethode. (Obj. Apoch. 120, Ok. 7×, Balganzug 41 cm.) Silberzellen der Fälle BRACK und TRETSCHLER. Spiralgewundene Formen einem Kern aufliegend oder von einem solchen umgeben, geradlinige Formen mit oder ohne Ösen, isolierte Ösen.

extracellulär liegenden Syphilisspirochäten eine außerordentliche Reichhaltigkeit und Häufigkeit intracellulär verarbeiteter Untergangsstoffe der Krankheitserreger aufgefunden haben, so liegt der Gedanke sehr nahe, auch bei der *multiplen Sklerose* nach etwas ähnlichem mit dem neuen Verfahren zu suchen.

Ich darf nochmals auf die Beweise des genetischen Zusammenhangs der Silberzellen mit den Syphilisspirochäten bei progressiver Paralyse hinweisen.

Wir konnten auf Grund unserer histologischen Feststellungen folgende Punkte hervorheben:

1. Die mit den Syphilisspirochäten parallel gehende regionale Verteilung und gleichartige Anordnung der Silberzellen: Wir finden sie entsprechend der Verbreitung der Spirochäten im Grau der Hirnrinde und im sonstigen Grau, im tiefen Mark dagegen nicht. Wir finden sie wie die Spirochäten selbst disseminiert verteilt im Parenchym, perivascular angeordnet, oder im adventitiellen Lymphraum selbst, gelegentlich auch in dessen Nähe, häufig in Herdform um ein Gefäß gruppiert (Silberzellenherdchen).

2. Die umgekehrte Proportionalität zwischen Anzahl der Syphilisspirochäten und Anzahl der Silberzellen: Wo viel erhaltene Spirochäten sind, treffen wir nur wenig Silberzellen; wo viel Silberzellen vorkommen, können wir nur wenig oder überhaupt keine erhaltenen Spirochäten feststellen.

3. Besonders wichtig für die Aufklärung des genetischen Zusammenhanges ist der Nachweis aller möglichen *Übergangsformen* der Syphilisspirochäten zu den Silberzellen, von Einschließung noch relativ *gut* erhaltener Spirochäten in Silberzellen an bis zu amorphen Bruchstücken der Erreger in ihnen. Auch *partielle* Einschließung von Syphilisspirochäten in Silberzellen kommt vor, so daß ein Teil des Parasiten noch extracellulär liegt.

4. Auch die *Recurrensspirochäte* unterliegt im Gehirn des dem Recurrensheilverfahren unterzogenen Paralytikers derselben Untergangsart. Hier kommt es ebenfalls zur Erscheinung von Silberzellen, die entsprechend der Anordnung der Recurrensspirochäten sich *da* häufig finden, wo auch Recurrensspirochäten zahlreich waren, in den Meningen, im

superfiziellen Rindensaum. Dabei geht die Lagerung der Silberzellen vollkommen derjenigen der extracellulären Parasiten parallel, insofern hier die Silberzellen kaum in Herdform, sondern immer nur, wie die Parasiten selbst, einzeln im Parenchym sich finden.

5. Ein weiteres Argument für die morphologische Beziehung der Parasiten zu den Silberzellen ist die Verwendbarkeit der *Silberzellen als Wegweiser für das regionale Nachsuchen nach Parasiten*. Wo Silberzellen auftreten, sind Syphilisspirochäten noch im Untergang oder schon untergegangen, dabei sind häufig noch einzelne erhaltene Exemplare außerhalb von Zellen auch an sonst dem Erregernachweis gegenüber recht spröden Stellen nachweisbar. Die Silberzellen dienen so als Leitzeichen zur Auffindung extracellulär liegender, erhaltener Erregerexemplare.

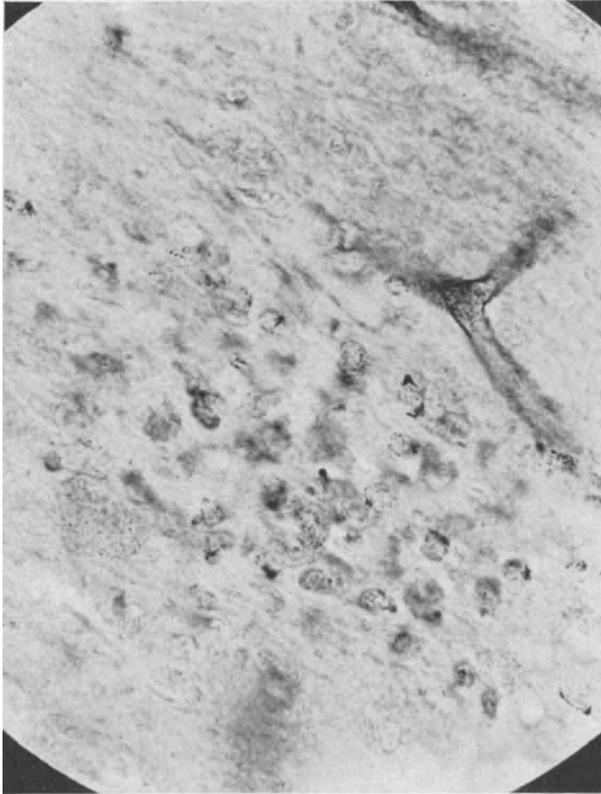


Abb. 43. Multiple Sklerose. Fall BRACK. Gefrierschnittversilberungsmethode. Silberzellenherdchen aus dem Hirnmark an der Grenze zum intakten Gewebe. Auf der rechten Seite des Bildes eine Capillare mit Abzweigung. Punkt- und kommaförmige argyrophile Einschlüsse der Silberzellen.
(Obj. Apoch. 120, Ok. 7×, Balgauszug 23 cm.)

Daß es sich bei den Silberzellen in paralytischen Gehirnen nicht um irgendwelche künstliche Produkte durch das Versilberungsverfahren handelt, beweist ihr Fehlen bei einer Reihe anderer Gehirnerkrankungen, deren anatomisches Material demselben Versilberungsverfahren unterworfen wurde. Ich brauche nicht zu erwähnen, daß ich nach Erhebung dieses Befundes in zahlreichen Kontrolluntersuchungen immer wieder nach derartigen Silberzellen in zahlreichen anderen Krankheitsfällen gesucht habe, ohne daß es mir gelungen ist, solche Zellen nachzuweisen.

Mit einer einzigen Ausnahme, nämlich bei der multiplen Sklerose!

Der *Nachweis* der Silberzellen ist bei multipler Sklerose etwas schwieriger als bei der progressiven Paralyse. Dies rührt erstens einmal daher, daß ihr Vorkommen bei multipler Sklerose an andere Stellen gebunden ist als bei progressiver Paralyse und zweitens beruht es auch darauf, daß die Gewebsvorgänge in der Nähe der Silberzellen bei multipler Sklerose etwas andere sind als bei progressiver Paralyse. Die Herde der multiplen Sklerose liegen vor allem im Mark und alle Versilberungsmethoden haben hier mit Schwierigkeiten zu kämpfen, insofern die Dichtigkeit der Fasern im Mark ja eine viel größere ist als in der

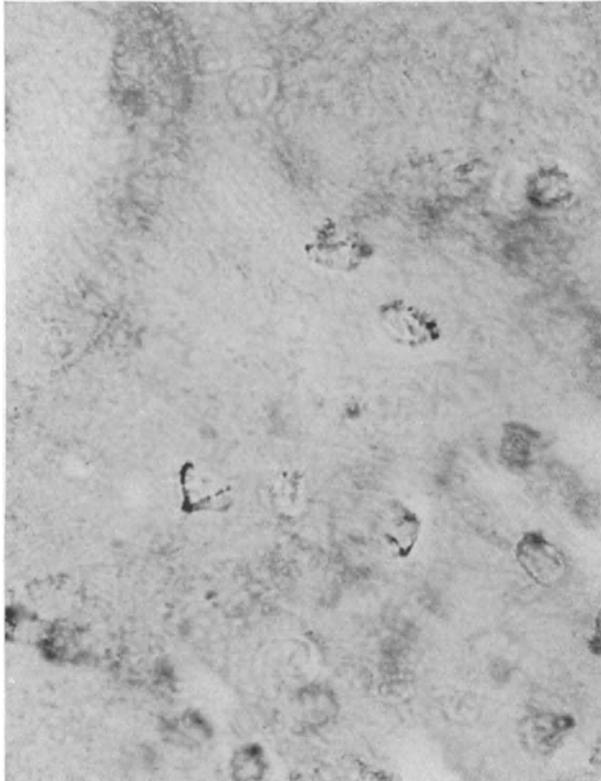


Abb. 44. Multiple Sklerose. Fall BRACK. Gefrierschnittversilberungsmethode. V-Form des argyrophilen Inhalts einer Silberzelle. (Obj. Apoch. 120, Ok. 7 \times , Balgauszug 41 cm.)

Rinde und so die Trennung fasriger gewebeeigener Bestandteile von organfremden sehr schwierig sein kann. Dazu kommt noch, daß gerade in den Herden der multiplen Sklerose manche gewebeeigenen Bestandteile (degenerierende Achsenzylinder, Endkeulen und Kugeln, gewuchertes mesodermales Reticulingewebe) eine vermehrte Argyrophilie zeigen und damit die Übersicht über Vorkommen und Verteilung der Silberzellen erschweren können. Bei der Kritik der Bedeutung des Silberzellenbefundes in Fällen von multipler Sklerose wird später nochmals hierauf einzugehen sein. Unbedingt zu empfehlen ist, mit der neuen Versilberungsmethode *zuerst* Aussehen und Verteilung der Silberzellen *bei progressiver Paralyse* in möglichst vielen Fällen zu studieren,

solche Fälle gründlichst zu durchsuchen und auf diese Weise zu einer genauen Kenntnis der Gestalt der Silberzellen gelangen. Ich betone dabei ausdrücklich, daß eine *Schnittdicke von 60 μ* gewählt werden muß, weil bei dieser Dicke die Silberzellen am besten zur Anschauung kommen. Erst dann kann mit Erfolg

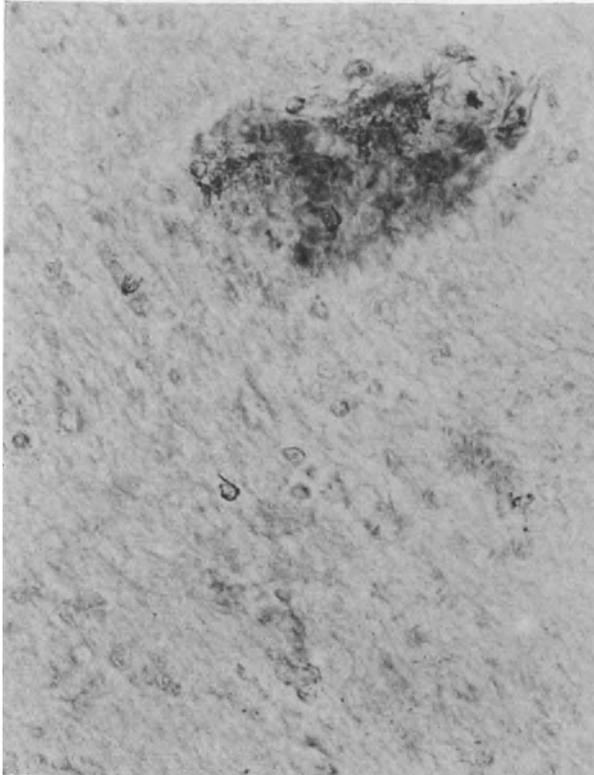


Abb. 45.

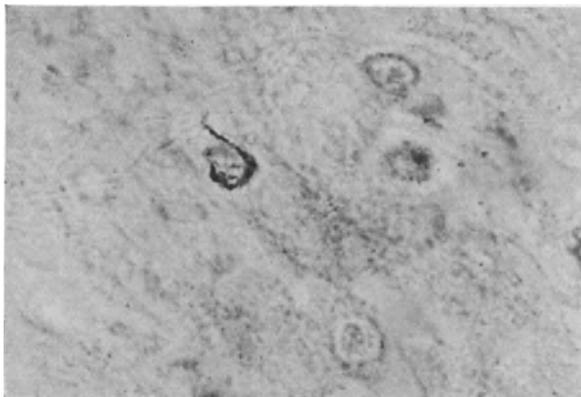


Abb. 46.

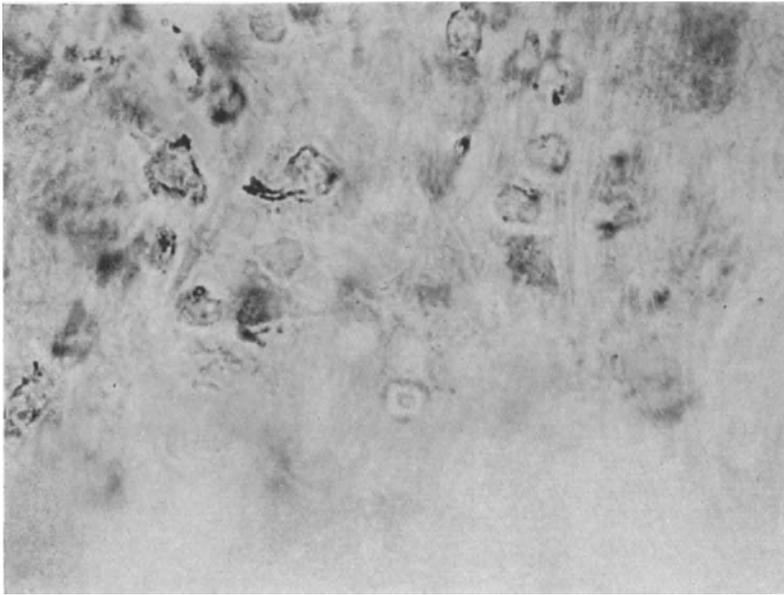


Abb. 47.

Abb. 45—47. Multiple Sklerose. Fall BRACK. Gefrierschnittversilberungsmethode. Abb. 45 zeigt in schwächerer Vergrößerung (Obj. Immersion $\frac{1}{7}$, Ok. $7\times$, Balgauzug 40 cm) ein Gefäß mit Silberzellen, darunter etwas unterhalb der Mittellinie und etwas seitlich nach links davon, eine Silberzelle, die in Abb. 46 stärker vergrößert (Obj. Apoch. 120, Ok. $7\times$, Balgauzug 41 cm), dargestellt wird. An dem vom Kern abliegenden gestreckten Teil kann man noch deutlich feine Windungen erkennen. Dasselbe gilt für die mit derselben Vergrößerung dargestellten argyrophilen Fäden der Abb. 47.

die Bearbeitung von Hirn und Rückenmark bei multipler Sklerose in Angriff genommen werden.

Gehen wir so vor, so sind wir überrascht über die morphologische Gleichartigkeit der Silberzellen bei beiden doch sonst so verschiedenen Krankheiten. Ich kann mich hier auf die Beschreibung, die ich bei der progressiven Paralyse gegeben habe, und auf die vorherstehenden Abbildungen 36—42 beziehen. Auch bei multipler Sklerose finden wir alle möglichen Übergangselemente von den späten Stadien der nur ziemlich fein gekörnten Zellen bis zu Argyrocyten mit *fädigem* Inhalt und solchen Formen, die noch einen kleineren oder größeren zum Teil *extracellulär liegenden Faden* erkennen lassen. Wollen wir die Gestalt der argyrophilen Einschlüsse beschreiben, so scheint uns zunächst die Mannigfaltigkeit und Variabilität der Formen daran zu hindern. Suchen wir aber eine größere Zahl von Fällen und viele Schnitte eines und desselben Falles genau durch, so können wir in gleichartiger Form ständig wiederkehrende Typen feststellen.

Die argyrophilen Teilchen sind um einen Kern herum gelagert, der die Größe eines Lymphocyten- oder kleinen runden Gliakernes hat. Ein diesem Kern zugehöriger *Zelleib* kommt nicht zur Darstellung, so daß die Bezeichnung „intra-cellulär“ nicht ganz richtig ist, richtiger müßte man von perinucleärer oder juxtannucleärer Anordnung reden. Wenn wir vorhin von teilweise extracellulär liegenden fädigen Bestandteilen gesprochen haben, so kann dies also nur heißen, daß ein solcher argyrophiler Teil der Zelle die eigentümlich nachbarliche Lage

zum Kern nicht mehr besitzt. Die streng perinucleäre Anordnung des argyrophilen Fadens in Kreis- oder Bogenform fehlt somit öfters, wobei der kontinuierliche Zusammenhang mit dem um den Kern liegenden bogenförmigen oder geraden Teilstück erhalten bleibt. Die Kerne solcher Silberzellen kommen bei dem Versilberungsverfahren nicht sehr deutlich zur Darstellung, man kann sie aber ohne Schaden für die Darstellung der argyrophilen Substanz durch Nachfärbung des versilberten Schnittes mit Säurefuchsin, polychromem Methylenblau usw. einwandfrei zum Vorschein kommen lassen; auch dann zeigt sich die nachbarliche Beziehung der argyrophilen Fäden zu einem Zellkern noch sehr deutlich, sie scheinen nur wenig von der Kernperipherie entfernt zu sein, zeichnen sich aber doch recht scharf durch eine wenn auch minimale Distanz vom Kernrand allenthalben ab, so daß der Einwand, es handle sich bei diesen fädigen Gebilden um eine verstärkte Argyrophilie der äußeren Kernwandgrenzflächen, völlig gegenstandslos ist. Ein solcher Einwand ist ja auch dadurch hinfällig, daß oft nur Teilstücke des argyrophilen Fädchens der Kernperipherie parallel laufen, während der andere Teil gar keine Lagebeziehung zum Kern mehr erkennen läßt. Die argyrophilen Teile müssen demnach im *Zelleib* liegen, sie hängen nie mit dem Kern zusammen, *kein* Teil von ihnen tritt mit dem Kerninnern in irgendeine nähere Beziehung; im Kern selbst liegen diese Gebilde nie.

Die *Form* der argyrophilen Inhalte wechselt, dies haben wir ja schon betont. Dabei lassen sich aber doch gewisse typische Gestalten immer wieder feststellen: Wir finden *punkt-* und *kommaförmige* Einschlüsse (Abb. 43), ferner kurze *Stäbchenformen*. Besonders gerne treten eigentümliche *Ringchen* und kleine *Ösen* auf, an denen noch ein oder mehrere Fädchen hängen. Damit kommt es, wenn die Fädchen etwas länger sind, zu *dachartigen* Gebilden oder zu Formen, die Ähnlichkeit mit einem lateinischen V (Abb. 44), einem gespreizten Zirkel oder einer in der Mitte halbierten Sicherheitsnadel haben, statt zweier Ösen, wie sie die Sicherheitsnadel trägt, ist nur eine Öse vorhanden und die beiden geraden Schenkel streben auseinander. Niemals bilden die argyrophilen Fäden einen völlig in sich geschlossenen Bogen, häufig verlaufen sie ja so, daß ihr peripheres Ende die Lagebeziehung zum Kern aufgegeben hat und überhaupt extracellulär zu liegen scheint. Die Zweizahl der wie bei einer halbierten Sicherheitsnadel von der Öse abgehenden Schenkel braucht nicht immer vorhanden zu sein, wir finden auch 3 oder mehr von der Öse ausgehende Fädchen. So entstehen die sehr häufigen argyrophilen *Büschel*: von einem ösen- oder körnchenförmigen Zentrum ausgehend strahlen divergent 3 oder 4 ungleich lange, frei endigende Fädchen aus. Häufig ist der eine oder andere dieser argyrophilen Fäden septiert, manchmal auch ganz leicht gewellt und mit *feinen Windungen* versehen (Abb. 45, 46, 47). Faden und Ösen wie auch die Punkte und Komma zeigen gewöhnlich eine tief-schwarze Ansilberung; manchmal allerdings, besonders bei den büscheligen Formen sehen wir auch eine schon etwas ins bräunliche gehende Tinktion.

Wie liegen nun die Silberzellen im Gewebe? Wir müssen sie *in* den Entmarkungsherden bei multipler Sklerose suchen und finden sie dann gewöhnlich nicht in der Mitte solcher Herde, sondern an den Begrenzungen zum gesunden Gewebe hin. Sie sind auch nicht in allen Herden nachzuweisen, in Rindenherden z. B. finden wir sie seltener, häufiger dagegen in Markherden. Die Größe der Herde scheint keine besondere Bedeutung für das Vorkommen dieser Zellen zu haben, dagegen zeigt sich bei Betrachtung mit stärkeren Vergrößerungen

eine außerordentlich charakteristische Anordnung der Silberzellen. Sie liegen nämlich nicht nur im Parenchym, sondern *besonders gerne und besonders*



Abb. 48. Multiple Sklerose. Fall HAYBACH. Gefrierschnittversilberungsmethode. *l* Lumen eines Blutgefäßes, *gr* Grenze des adventitiellen Lymphraums zum Parenchym. Der adventitielle Lymphraum ist mit zahllosen Silberzellen (Lymphocyten) ausgefüllt. (Obj. Apoch. 120, Ok. 3 ×, Balgauszug 23 cm.)

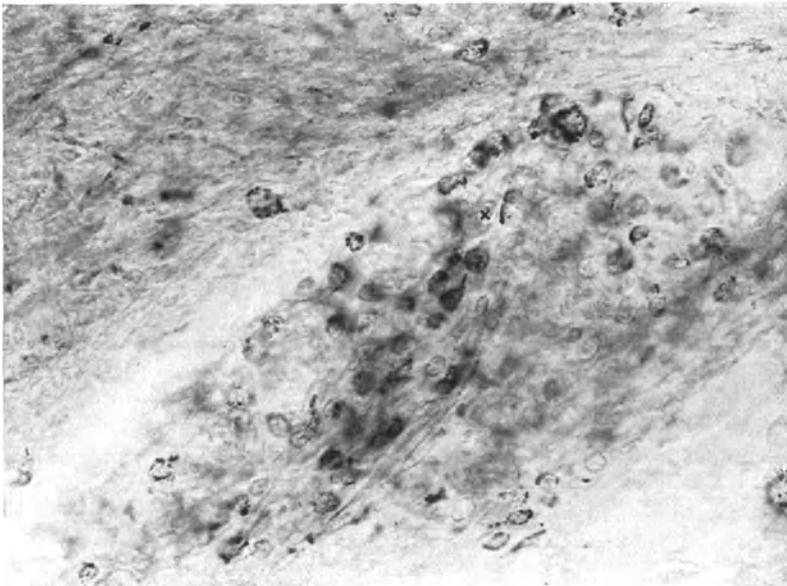


Abb. 49. Multiple Sklerose. Fall MARX. Gefrierschnittversilberungsmethode. Adventitieller Lymphraum mit Silberzellen (Lymphocyten) angefüllt. (Obj. Immersion $\frac{1}{2}$, Ok. 7 ×, Balgauszug 43 cm.)
Rechts von der mit \times bezeichneten Stelle ein noch extracellulär liegendes fädiges Gebilde.

zahlreich im adventitiellen Lymphgefäßraum dann, wenn dieser lymphocytär infiltriert ist (Abb. 48, 49). Von solchen Stellen ausgehend verteilen sich gehäuft — ganz ähnlich wie bei der progressiven Paralyse — viele Silberzellen im gefäßnahen parenchymatösen Gewebe mit deutlicher Beziehung zu dem Vorkommen der Silberzellen im benachbarten adventitiellen Lymphraum (Abb. 50). Freilich finden sich die Silberzellen keineswegs in *strenger konzentrischer Anordnung* zum Gefäß im Parenchym verstreut. Vielmehr liegt die Mehrzahl der Silberzellen bald nur auf einer Seite des längs oder im Querschnitt getroffenen Gefäßes, bald bezieht sich die topische Beziehung der im Parenchym liegenden

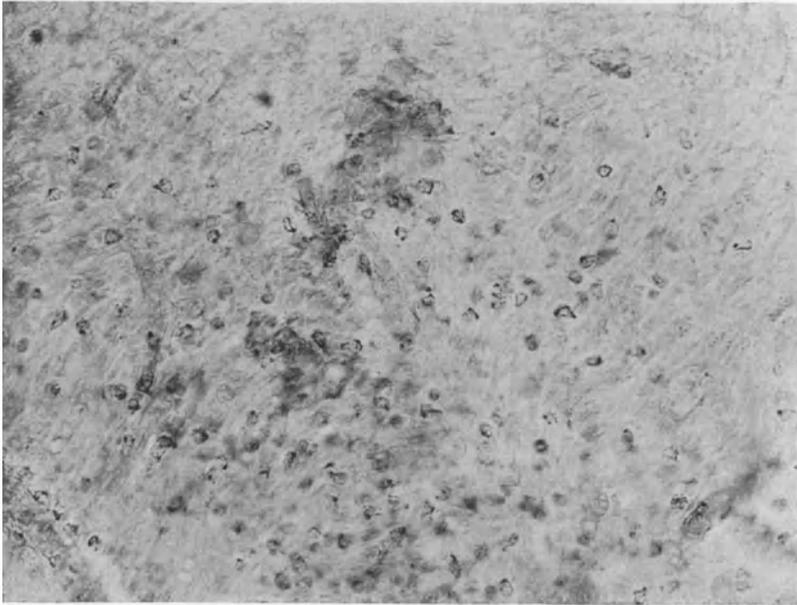


Abb. 50. Multiple Sklerose. Fall BRACK. Von Blutgefäßen ausgehende Silberzellen, angehäuft im Parenchym. Man sieht noch zahllose fädige V-förmige ösentragende Elemente bei schwacher Vergrößerung. (Ob], Immersion $\frac{1}{7}$, Ok. 7 \times , Balgauszug 30 cm.)

Silberzellen zum Gefäß nur auf einen sektorenförmigen Ausschnitt, dessen Zentrum das Gefäß darstellt, bald handelt es sich auch um eine weniger dichte Anordnung der Silberzellen im Gewebe, so daß eine geographische Beziehung zum Gefäß überhaupt fraglich wäre, wenn nicht die mit der Annäherung zum Gefäß wachsende Zahl der Silberzellen die Beziehung zum Gefäß deutlich machen würde. Wir haben gelegentlich allerdings auch solche Silberzellenherdchen gesehen, bei denen ein topischer Zusammenhang mit einem Gefäß nicht sicher festzustellen war; die überwiegende Mehrzahl der Silberzellenherdchen zeigte jedoch eine regionale perivaskuläre Verteilung, die eine Zuordnung zu den im adventitiellen Lymphraum befindlichen Silberzellenansammlungen klar zum Vorschein kommen ließ.

Die Silberzellen liegen in größeren Entmarkungsherden vorzugsweise an der Peripherie der Herde. Werden marksheidenhaltige Inseln innerhalb größerer Herde angetroffen mit einer noch mehr oder weniger intakten Anfärbung der

Markscheiden, so stoßen wir auch an der Peripherie dieser Inseln auf Silberzellenherdchen. Besonders hübsch ist zu verfolgen, wie gelegentlich einmal ein Silberzellenherdchen in der bogen- oder kreisförmigen Ausbuchtung eines Entmarkungsherdes in das gesunde Gewebe hinein gelegen ist. Wir können dies auch ohne Vergleich mit dem Markscheidenbild bei den Entmarkungsherden der weißen Substanz sehr leicht feststellen, weil bei meinem Versilberungsverfahren die Grenzen eines Entmarkungsherdes gegen das benachbarte Gewebe hin deutlich zur Darstellung gelingen. Der Herd selbst bietet nämlich bei meiner Färbung eine ganz andere Tinktion als das umgebende gesunde Gewebe; er erscheint oft in ganz heller fast farbloser Tönung, während das umgebende Gewebe einen schönen hellgelbgrünlichen Farbton aufweist. Dies trifft wenigstens für Schnitte von 60 μ Dicke zu.

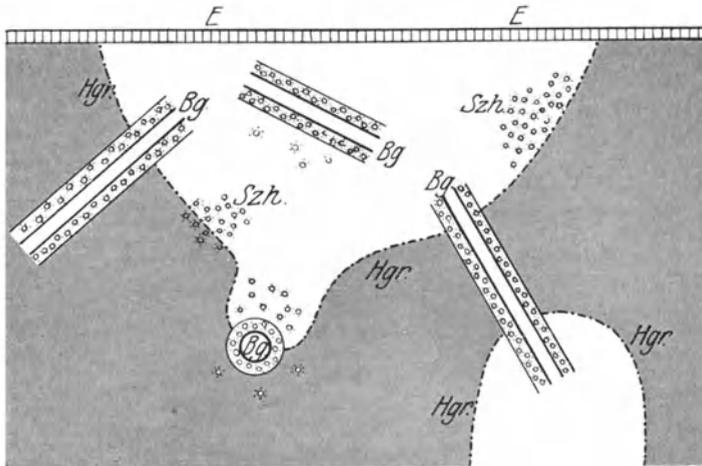


Abb. 51. Schema der Silberzellenausbreitung in den Herden. Bg Blutgefäß mit infiltriertem adventitiellem Lymphraum, 3mal im Längsschnitt, 1mal im Querschnitt gezeichnet; E Ependym, Hgr Herdgrenze, Szh Silberzellenherde. Das markscheidenintakte Gewebe ist schraffiert dargestellt, der Entmarkungsherd weiß.

Es ist nun zweifellos nicht richtig, wenn wir das Vorkommen von Silberzellen nur auf den Herd beschränkt ansehen wollten. Wir finden Silberzellen auch *außerhalb* des Entmarkungsherdes und zwar liegen sie hier *in einer sicher nachweisbaren Nachbarschaft zum Herd selbst*. Sie treten besonders gerne *in adventitiellen Lymphräumen* von Gefäßen auf, die zum Teil noch im Herd sichtbar, zum andern Teil schon ziemlich weit in das gesunde Gewebe hinein sich erstrecken. Wenn derartig getroffene Gefäße in ihrem im gesunden Gewebe liegenden Teil adventitielle Gefäßwandinfiltrate haben, so können wir hier häufig schön gezeichnete typische Silberzellen auffinden. Keineswegs selten stoßen wir auch in dem den Herdgrenzen benachbarten gesunden Gewebe auf vereinzelte, völlig isoliert liegende Silberzellen. Diese liegen dann im Gewebe selbst, haben keinerlei Beziehung zu den Gefäßen, sie treten nicht in Form von Herdchen auf und sind in großen Abständen voneinander getrennt. Je weiter ab vom Herd wir suchen, desto seltener werden diese isoliert liegenden Argyrocyten.

In kleinen Entmarkungsherden zeigen die Silberzellen eine streng adventitielle Anordnung und erscheinen vom Gefäßzentrum aus mehr oder weniger

vereinzelt im Gewebe verstreut. Damit wird an solchen Stellen die topische Beziehung zum Gefäß als Zentrum des Herdes besonders deutlich. An dem vorherstehenden Schema (Abb. 51) soll die bisher beschriebene Anordnung der Silberzellen veranschaulicht werden.

Ich darf noch hervorheben, daß je mehr Körnchenzellen ein adventitieller Gefäßraum enthält, desto weniger Silberzellen in ihm vorhanden sind. Die mit lipoidhaltigen Körnchenzellen vollgestopften adventitiellen Gefäßschläuche enthalten im allgemeinen keine oder nur ganz vereinzelte Silberzellen.

Wenn wir nunmehr die *Art und Herkunft der Silberzellen* beurteilen sollen, so stehen wir vor der Schwierigkeit der Erklärung, daß morphologisch völlig identisch aussehende Zellen sowohl *im adventitiellen Lymphraum* als auch im *Parenchym* selbst vorkommen, wobei der adventitielle Lymphraum häufig ein Zentrum der Silberzellenanordnung darstellt. Wo kommen nun die Silberzellen her?

a) Sie könnten alle aus dem adventitiellen Lymphraum stammen und die im Parenchym auftretenden Zellen könnten aus dem Lymphraum ausgewandert sein.

b) Sie könnten alle aus dem Parenchym stammen und die im adventitiellen Lymphraum auftretenden Zellen könnten in diesen aus dem Parenchym eingewandert sein.

c) Irgend ein schädliches Agens könnte im adventitiellen Lymphraum selbst die Entstehung der Silberzellen hervorgerufen haben und durch Austritt *dieser Noxe* aus dem adventitiellen Lymphraum und Eintritt ins Parenchym könnte im Parenchym das Auftreten der Silberzellen durch ortständige celluläre Gegenreaktion, also durch die Glia, verursacht worden sein.

Wir können durch Nachfärbungen der versilberten Schnitte, sowie durch Zwischenfärbungen von Serienschnitten mit Sicherheit nachweisen, daß die im adventitiellen Lymphraum auftretenden Zellen lymphocytären Charakter haben. Nur Lymphocyten entsprechen im adventitiellen Lymphraum den hier sich findenden Silberzellen, niemals Körnchenzellen oder andere fixe Adventitial- bzw. sonstige Gefäßwandzellen. Wenn also die unter a) angeführte Möglichkeit vorläge, so müßten auch die außerhalb des adventitiellen Raums im Parenchym liegenden Silberzellen Lymphocyten sein und die Verteilung der Silberzellen im Parenchym müßte dann in irgendeiner Form diese Auswanderung aus dem Lymphraum anzeigen. Also müßten etwa mit der Annäherung an die biologische Grenzscheide immer mehr Silberzellen im Parenchym liegen. Freilich wäre auch eine solche Lagerung noch kein sicherer Beweis für den Lymphocytencharakter der außerhalb des adventitiellen Lymphraums liegenden Silberzellen. Histologisch müßten dann bei multipler Sklerose Lymphocytenausstreuungen in das Parenchym vorkommen. Die histologische Beobachtung hat nun zweifellos in gewissen Fällen ein derartiges Vorkommnis feststellen können. Jedoch ist die Lymphocytenausstreuung bei multipler Sklerose viel viel seltener nachweisbar, als Silberzellenherdchen im Parenchym mit topischer Beziehung zum Gefäß. Auch habe ich nie einen Durchtritt von Silberzellen durch die biologische Grenzscheide zwischen Gefäßwand und perivascularer Gliahaut feststellen können, so daß mir die Auswanderung von lymphocytären Silberzellen aus dem adventitiellen Lymphraum keineswegs bewiesen erscheint. Sie mag

vorkommen, vielleicht aber nur in selteneren Fällen zur Ausbildung der parenchymatösen Silberzellenansammlung führen.

Wenn wir die Funktion des gliösen Gewebes ins Auge fassen, so dürfen wir ihm zweifellos diejenige des Abbaus und Abräumens von Fremdkörpern und gewebseigenen Untergangsstoffen zuschreiben. Was wir bei gewissen Funktionen des reticuloendothelialen Apparates und auswandernder Blutzellen im nichtnervösen Gewebe vor uns haben, dürfte im zentralnervösen Gewebe zum Teil von der Glia übernommen worden sein. Ich erinnere an die Anschauungen von NISSL, ALZHEIMER, SPIELMEYER und weise auf die neuerdings auch von pathologischer Seite betonte „Stromafunktion der Glia“ (ASKANAZY) hin. Es scheint mir nicht richtig, wenn HORTEGA allein seiner *Mikroglia* phagocytäre Eigenschaften zuschreibt und den beiden anderen Gliaelementen, der Makroglia und der Oligodendroglia alle phagocytären Eigenschaften und die Fähigkeit zur Körnchenzellbildung versagt. Für die Makroglia wenigstens kann ich mit Sicherheit feststellen, daß es bei ihr zur Umwandlung großkerniger, mit viel Protoplasma und Ausläufern versehener Gliazellen in Körnchenzellen kommt. Diese Umwandlung von Makrogliazellen zu Körnchenzellen können wir bei einer ganzen Reihe von Prozessen in allen möglichen Übergängen deutlich verfolgen. Auch, daß die Mikroglia mesodermaler Abstammung sei, scheint mir nicht sicher bewiesen, spielt aber hier insofern keine Rolle, als wir ja nur die Frage zu entscheiden haben, ob die im Parenchym liegenden Silberzellen Gliazellen oder Lymphocyten sind. Wenn es Gliazellen sind, so tragen sie nicht den Charakter der HORTEGASchen Mikrogliaocyten. Jedenfalls widerspricht die *runde* Form und die Kleinheit des Kernes durchaus der von der Mikroglia des Erwachsenen her bekannten Stäbchen- und dreieckigen Form des Kernes. Ich habe auch mit der HORTEGASchen Nachweismethode feststellen können, daß in den Silberzellenherdchen keineswegs ein Reichtum an Hortegaglia vorliegt.

Daß der Glia phagocytäre Funktionen zukommen, geht ja aus vielen früheren Untersuchungen anderer Autoren hervor, ich erinnere an die Untersuchungen FIEANDTS bei experimenteller Tuberkulose, der einen Abbau von Tuberkelbacillen in Gliazellen feststellen konnte, ich darf hier die DÜRCKSchen Untersuchungen über die herdförmigen Gliawucherungen bei einer Reihe von Krankheiten anführen, ich kann endlich auf die von mir bereits erwähnten Angaben von STOLI und anderen verweisen, die auch bei der Paralyse Spirochäten und Spirochäten-teile in Gliazellen nachgewiesen haben.

Gliazellen haben die Fähigkeit zur Phagocytose, dies ist zweifellos und diese Fähigkeit ist nicht allein auf die Hortegazellen beschränkt. Hätten dagegen nur die HORTEGASchen Mikrogliaocyten, nicht aber andere Gliazellen die Fähigkeit zur Phagocytose, so wären wir gezwungen, den bei multipler Sklerose im Parenchym vorhandenen Silberzellen wegen ihrer phagocytären Eigenschaften und wegen ihrer ausgesprochenen Formabweichung von den Hortegazellen den gliösen Charakter abzusprechen und wir hätten dann nur die eine Möglichkeit zur Verfügung, die im Parenchym liegenden Silberzellen als aus dem adventitiellen Lymphraum ausgewanderte Lymphocyten aufzufassen. Nachdem aber mit Sicherheit auch Teilen der übrigen Glia, nicht nur der Mikroglia, phagocytäre Eigenschaften zuzuschreiben sind, ist es durchaus möglich, daß die im Parenchymgewebe liegenden Silberzellen Gliazellen darstellen. Jedenfalls ist die verhältnismäßige Seltenheit von Lymphocytenausstreungen ins Parenchym

bei multipler Sklerose und andererseits die Häufigkeit der parenchymatösen Silberzellherdchen mit einer alleinigen Entstehung dieser Herdchen aus einer Auswanderung der Lymphocyten aus dem adventitiellen Lymphraum ins Parenchym hinein nicht zu erklären.

Die zweite Möglichkeit der Einwanderung von Gliazellen in den Lymphraum hinein vom Hirnparenchym aus und damit das Auftreten von Gliazellen im adventitiellen Lymphraum ist wohl als wenig wahrscheinlich von der Hand zu weisen. Ein solches Vorkommnis würde ja unseren bisherigen allgemeinen histopathologischen Auffassungen widersprechen, es würde auch nach den Erfahrungen der speziellen Histopathologie eine so außergewöhnliche Ausnahme darstellen, daß wir diese Möglichkeit wohl nicht weiter zu diskutieren brauchen.

Somit bleibt als wahrscheinlichste Entstehungsart der Silberzellenherdchen nur noch die dritte Möglichkeit übrig, daß sowohl Lymphocyten wie auch klein- und rundkernige Gliazellen als Silberzellen, und zwar diese im Gewebe und jene im adventitiellen Lymphraum bei meinem Versilberungsverfahren erscheinen. Man könnte dann nur an der morphologischen Identität dieser Zellen Anstoß nehmen und sagen: die völlige *Gleichförmigkeit* der beiden in ihrer Histogenese doch so verschiedenartigen Zellen weise auch auf eine identische Abstammung hin. Wenn wir aber hören, daß es gliogene und mesodermale Körnchenzellen von morphologisch völlig gleichartigem, nicht unterscheidbarem Bau gibt, wenn also durch gleichartige Funktionen Zellen verschiedenster Herkunft im Gehirngewebe unter pathologischen Bedingungen so verändert werden können, daß ihre Gestalt einander völlig gleicht, so scheint es abwegig, aus morphologischer Gleichheit die ontogenetische Identität abzuleiten. Die Funktion modelliert eben die Gestalt und gibt vielen ihrer Herkunft nach völlig verschiedenen Zellen das gleiche Aussehen.

Wenn wir etwas sicheres über die Wanderungsfähigkeit und Eigenbeweglichkeit der Lymphocyten wüßten, so wäre es uns leichter, eine Entscheidung über die Art der Silberzellen im Parenchym zu treffen. Daß die Lymphocyten mit dem Lymphstrom transportiert werden können, ist wohl gewiß, ob sie aber daneben noch eine stärkere eigene Wanderungsfähigkeit besitzen, wie sie den Leukocyten zukommt, ist unsicher, wenn auch die Maxmowsche Schule eine Eigenbeweglichkeit ihrer aus der Blutbahn stammenden Lymphocyten behauptet. Wenn den Lymphocyten keine Neigung, den adventitiellen Lymphraum zu verlassen zukommt, so müssen wir auch eine *Kombination* der unter b) und c) aufgestellten Möglichkeiten für recht unwahrscheinlich halten. Wir bleiben bei der Anschauung, daß die im adventitiellen Lymphraum auftretenden Silberzellen Lymphocyten und die außerhalb desselben im Hirnparenchym sich findenden Argyrocyten vornehmlich Gliazellen sind.

Interessant ist die nach allen bisherigen Ausführungen sich ergebende Parallele zwischen der Silberzellenbildung bei progressiver Paralyse und multipler Sklerose. Die Morphologie der Silberzellen bei beiden Krankheiten geht so weit, daß eine Unterscheidung der Silberzellen bei beiden Krankheiten unmöglich wird. Man vergleiche nur die nebenstehenden Abbildungen 52, 53 a—k.

Auch in den Gehirnen der mit Recurrens geimpften Paralysen waren Silberzellen, die aus dem Untergang der Recurrensspirochäten ihren argyrophilen Inhalt bekamen, nachweisbar, sie boten dieselben morphologischen Kennzeichen.

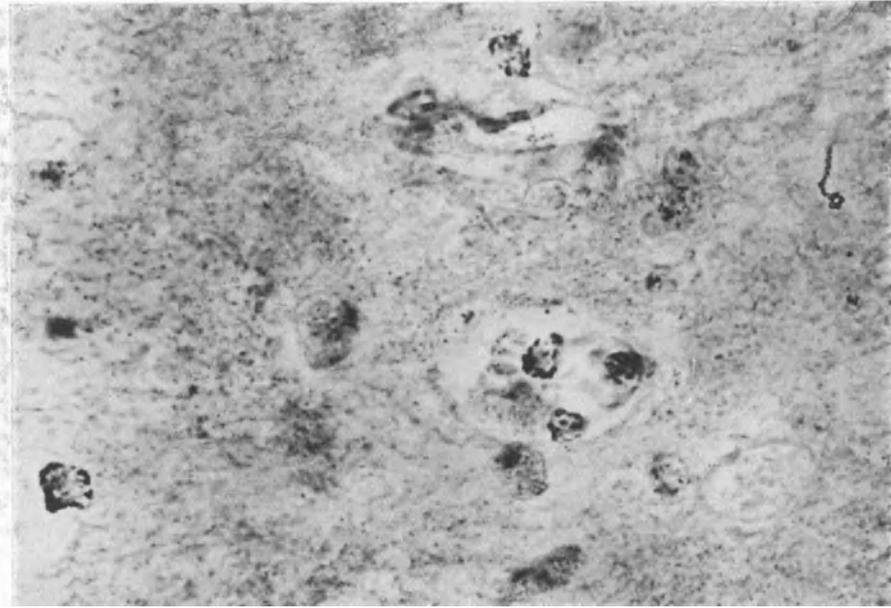
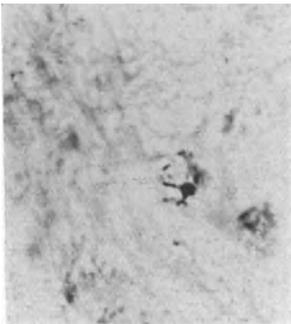


Abb. 52. Progressive Paralyse. Gefrierschnittversilberungsmethode. Etwas unterhalb der Mitte und nach rechts ist ein Querschnitt einer Capillare mit 3 intraadventitiell gelagerten Silberzellen (Lymphocyten) getroffen. Rechts oben eine extracelluläre degenerierende Spirochäte mit Ösenbildung, links unten eine V-Form des intracellulären Abbaus der Pallida in Silberzellen.
(Obj. Apoch. 120, Ok. 7 ×, Balgauzug 41 cm.)



a



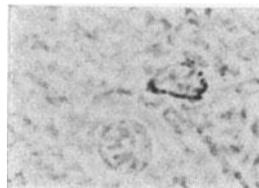
b



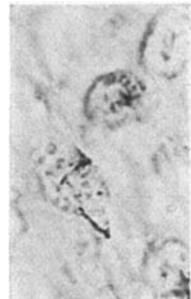
c



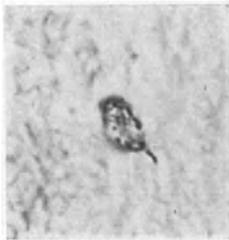
d



e



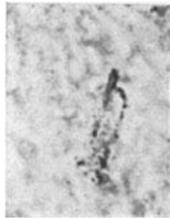
f



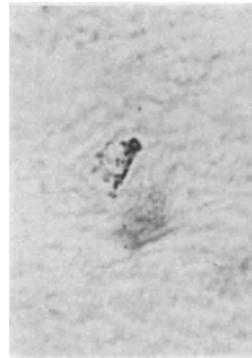
g



h



i



k

Abb. 53 a–k. Silberzellen bei progressiver Paralyse und multipler Sklerose gemischt zusammengestellt. Gefrierschnittversilberungsmethode. Vergrößerung wie in Abb. 52. Abb. 53a, c, d, f, h, k stammen von multipler Sklerose (Fälle BRACK und TRITSCHLER); Abb. 53b, e, g, i von progressiver Paralyse. b und c zeigen die V-Formen besonders hübsch, e und f die geradlinigen oder leicht gebogenen, g und h die teilweise um einen Kern herumliegenden, teilweise aber noch von ihm wegführenden fädigen Gebilde, a, i und k die Formen mit Ösenbildung.

Die feinere Verteilung der Silberzellen zeigt bei progressiver Paralyse und multipler Sklerose insofern gewisse Ähnlichkeiten, als bei beiden der adventitielle Lymphraum der mit lymphoiden Zellen gefüllten Gefäßlymphscheiden bevorzugt Silberzellen enthält. Von derartigen Gefäßen als Zentralpunkt ausgehend kommt es bei beiden Krankheiten zu einer herdförmigen Gruppierung der Silberzellen im Gewebe, daneben finden sich auch noch gefäßunabhängige Silberzellenherdchen. Durchaus verschieden ist aber die topische Verteilung der Silberzellen auf die einzelnen Hirnprovinzen: Bei Paralyse finden wir sie fast ausschließlich im Grau oder höchstens noch in dem dem Grau benachbarten Markweiß, bei multipler Sklerose dagegen in den entmarkten Herdpartien vorzugsweise an der Grenze zum normalen, markscheidenintakten Gewebe hin, hauptsächlich in der weißen Substanz von Gehirn und Rückenmark, seltener in der Rinde und im sonstigen Grau.

Von besonderem Interesse mußte es sein, gerade diejenigen Fälle von Paralyse auf das Vorkommen der Silberzellen und ihre Anordnung hin zu unter-

suchen, bei denen es zu einer herdförmigen Entmarkung gekommen war. Wir kennen ja solche Fälle von Paralyse und haben in einem früheren Abschnitt



Abb. 54.

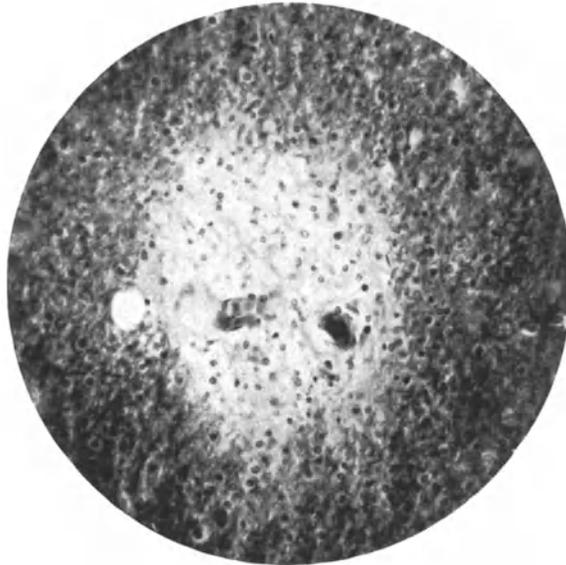


Abb. 55.

Abb. 54 und 55. Progressive Paralyse. Fall BAUMANN. Markscheidenfärbung am Gefrierschnitt. Herdförmige Entmarkung im subcorticalen Mark des linken Stirnhirns. Man erkennt die perivaskuläre Abordnung der Entmarkungsherden. (Obj. B, Ok. 7 ×, Balganzug 13 cm.) In Abb. 55 ist der außen rechts befindliche Entmarkungsherd bei starker Vergrößerung dargestellt. (Obj. Immersion $\frac{1}{7}$, Ok. 7 ×, Balganzug 15 cm.)

bereits über unsere Beobachtungen an solchen Fällen, über die Myelopholidenbildung und die aichmomorphe Spirochätendegeneration berichtet. Neben der *gewöhnlichen Form der Spirochätendegeneration*, dem Auftreten von Silberzellen

kam es hier zum *spieß- und nadelförmigen Spirochätenuntergang*; der in besonderer Beziehung zur Bildung der Myelopholiden steht. Erhöhte Bedeutung mußten solche Paralysefälle *dann* für die Pathogenese bei multipler Sklerose gewinnen, wenn der Entmarkungsprozeß gelegentlich einmal sich nicht auf die Rinde beschränkte, sondern auch das tiefere Mark beteiligte. Solche Vorkommnisse sind bei den herdförmigen Entmarkungsprozessen der progressiven Paralyse nicht allzu häufig. Ich habe aber doch an seltenen Stellen bei Paralyse frische herdförmige, perivascular angeordnete Markscheidendestruktionen im Markweiß feststellen können (Abb. 54 u. 55) und war überrascht, hier zunächst einmal die typischen lipoiden Entartungen zu finden, die in der Rinde vollkommen

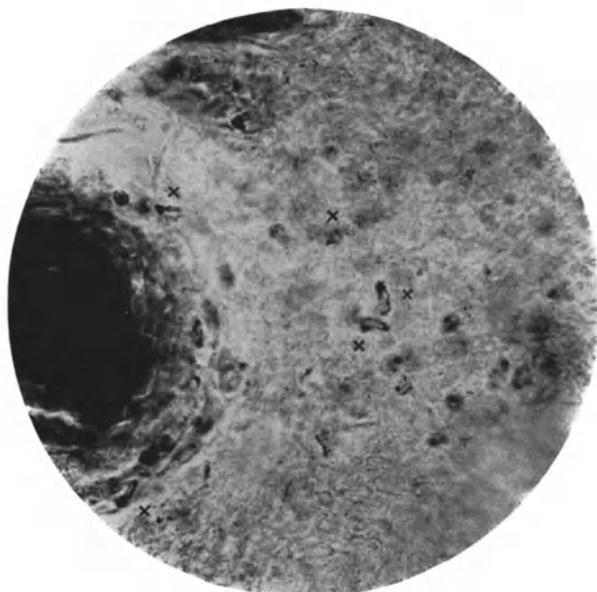


Abb. 56. Progressive Paralyse. Fall BAUMANN. Gefrierschnittversilberungsmethode an einem in den vorhergehenden Abb. 54 und 55 dargestellten Entmarkungsherd, die mit $\times \times$ bezeichneten Stellen weisen auf die hier liegenden Silberzellen hin. Links im Bild ein größerer Gefäßquerschnitt, in dessen adventitiellen Lymphraum Silberzellen liegen. (Obj. Apoch. 120, Ok. 7 \times , Balgauszug 15 cm.)

vermißt wurden. Viel bemerkenswerter aber war noch, daß bei diesen Markscheidendestruktionen in der weißen Markzunge der aichmomorphe Degenerationstypus der Spirochäten keine Rolle spielte, sondern daß hier hauptsächlich die Silberzellenform der Degeneration in Erscheinung trat, mit adventitieller Gruppierung der Silberzellen und herdförmiger Verteilung in der Nachbarschaft der Gefäße (Abb. 56). Hier hatte also offenbar der gewöhnliche Degenerationstypus der Syphilisspirochäten genügt, um im Mark die perivascular angeordneten kleinen herdförmigen Markscheidendestruktionen zu machen. Es war ja in den beschriebenen Fällen von progressiver Paralyse überhaupt nicht so, daß der aichmomorphe Degenerationstypus der Spirochäten *isoliert* vorgefunden wurde, er war in der Rinde mit dem gewöhnlichen Silberzellendegenerationstypus vermischt, wenn dieser auch quantitativ stark zurücktrat, im Mark fand sich aber der gewöhnliche Silberzellendegenerationstypus nahezu allein vor. Wenn wir derartige Markscheidendestruktionsherdchen in den Markzungen bei progressiver

Paralyse mit kleineren perivascularär angeordneten Herdchen bei multipler Sklerose vergleichen, so können wir weder im versilberten Bild noch bei anderen färberischen

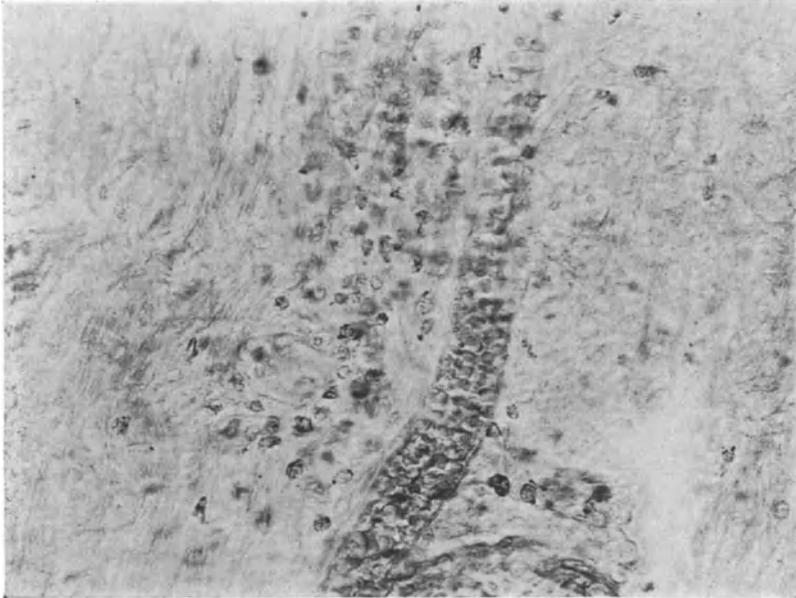


Abb. 58.

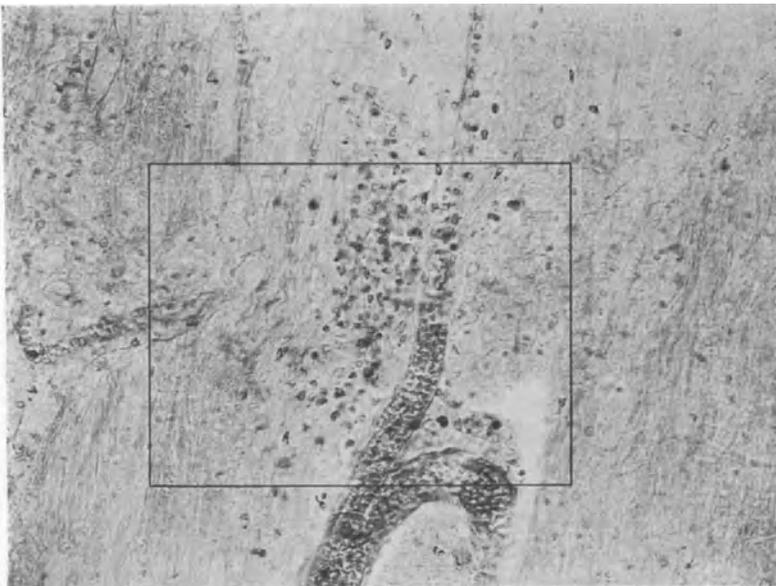


Abb. 57.

Abb. 57 und 58. Multiple Sklerose. Fall TARNSCHLEER. Gefrierschnittversilberungsmethode. Silberzellenherd [Jaus] (dem Rückenmark in perivascularer Gruppierung. Der viereckige Ausschnitt von Abb. 57 ist in Abb. 58 vergrößert mikrophotografiert und wiedergegeben. (Vergl. von Abb. 57: Obj. Immersion $\frac{1}{10}$, Ok. $3 \times$, Balganzug 40 cm; Abb. 58: Obj. Immersion $\frac{1}{10}$, Ok. $7 \times$, Balganzug 31 cm.)

schon Darstellungsmethode (Markscheiden-, Achsenzylinder-, Lipoidfärbungen) histologische Differenzen auffinden. Hier herrscht eine *vollkommene Identität*.

Man wird allerdings einen Einwand machen müssen: In Fällen von progressiver Paralyse mit starkem Spirochätenzerfall und gewöhnlichem Abbautypus in Form der Silberzellen kommt es, auch wenn im Mark unmittelbar unter der Rinde Silberzellen gehäuft vorhanden sind, *nicht* zu einer herdförmigen Entmarkung. Die aichmomorphe Degeneration der Spirochäten bei Paralysen mit herdförmiger Entmarkung hat also einen über ihre topische Erscheinungsweise hinausreichenden Aktionsradius, insofern in solchen Fällen auch an Stellen im Mark, an denen nur die argyrocycläre Degeneration der Spirochäten stattfindet, doch eine herdförmige Entmarkung auftritt. Vielleicht werden hier von den sonst vorzugsweise aichmorph degenerierenden Spirochäten Stoffe gebildet, die besonders zerstörend auf die Markscheide einwirken, ohne daß der histologische Nachweis derartiger Stoffe möglich ist.

Wir haben es bisher unterlassen, zahlenmäßige Angaben über die Häufigkeit des Silberzellenbefundes bei multipler Sklerose zu machen. Für die Beurteilung des pathognostischen und pathogenetischen Wertes der Silberzellen ist selbstverständlich auf Häufigkeit und Ort ihres Vorkommens besonders zu achten. Ich fand sie in Herden des Großhirnmarks, der Rindenmarkgrenze, in Herden der basalen Ganglien, in Kleinhirn-, Brücken-, Oblongata- und Rückenmarksherden (Abb. 57 u. 58). Bisher habe ich in 26 von 28 untersuchten Fällen Silberzellen nachweisen können. Sie sind in ganz verschiedener Zahl von außerordentlich häufigem fast in jedem Herd vorhandenem bis zu seltenerem Vorkommen in nur wenigen Herden anzutreffen. Der Hauptfundort ist der adventitielle Lymphraum lymphocytär infiltrierter Gefäße und die Nachbarschaft solcher Gefäße. Wir bezeichnen solche Stellen im Gewebe als Silberzellenherdchen. Der Typus der Silberzellen wechselt, die Form mit körnigen feingranulierten Inhalten, offenbar die ältere schon länger bestehende Form findet sich mit der frischeren, fädigen und besonders ösenhaltigen Form vermischt vor.

Schließlich haben wir noch auf die feineren histologischen Beziehungen der Silberzellen zu dem erkrankten Gewebe und den einzelnen Gewebsbestandteilen einzugehen. Wir müssen uns fragen, ob der Fundort der Silberzellen im Herd histologischen Ungleichwertigkeiten der Herdstellen entspricht, weiterhin, ob das Alter der Herde in Beziehungen zum Vorkommen der Silberzellen steht und in welchen Gewebsbestandteilen des Herdes die Silberzellen vorzugsweise liegen.

In *alten* Herden, in denen es schon zur Ausbildung dichter glöser Fasermassen gekommen ist, finden wir *keine* Silberzellen mehr. Und auch in frischeren Herden, die noch reichlich lipoide Abbaustoffe in dicht gedrängter Anordnung enthalten, sind die Silberzellen nicht gleichmäßig über den Entmarkungsherd verteilt. Wir stoßen auf sie besonders da, wo adventitielle Gefäßwandinfiltrate vorkommen und wo zugleich an der Färbung der lipoiden Abbaustoffe zu erkennen ist, daß sie noch ganz frischen Datums sind (im Markscheidenbild graue, bei Scharlach- oder Sudanfärbung blaßrosa Tönung mit starker Lichtbrechung, noch keine celluläre Verarbeitung des lipoiden Abbaustoffes der Markscheide). Besonders gerne liegen sie an der Grenze zum normalen Gewebe hin, an den offenbar jüngsten Stellen des Entmarkungsprozesses im Herd; manchmal bilden die Silberzellen in herdförmiger Gruppierung eine zungenförmige Einbuchtung in das normale Gewebe hinein. Immer aber entspricht ihr Vorkommen nicht einer gleichmäßig, bandartigen Verteilung entlang der

Herdperipherie, sondern wir finden sie *nur in einzelnen Herdchen*. Allerdings kann es vorkommen, daß sie in gehäufte Anzahl zu vielen Hunderten da liegen und so schon bei Betrachtung mit schwachen Vergrößerungen sofort im Silberbild auffallen. Wo intakte Markscheideninseln innerhalb von Herden liegen, finden wir dasselbe Verhalten zu den Herdgrenzen. In Markschattenherden liegen die Silberzellen mehr isoliert, ähnlich wie in der Umgebung von Entmarkungsherden, wo wir sie ja auch vereinzelt manchmal bereits im

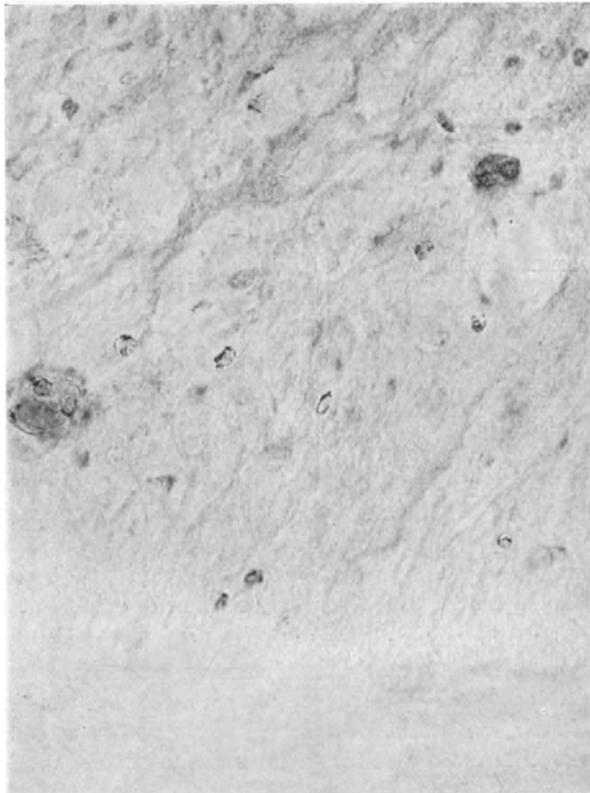


Abb. 59. Multiple Sklerose. Fall BRACK. Gefrierschnittversilberungsmethode. Auflockerung des Markscheidengewebes mit einzelnen Silberzellen. (Vergr. Obj. Immerston $\frac{1}{7}$, Ok. 7 \times , Balgauzug 39,5 cm.)

unversehrten Gewebe antreffen. Die kleinen perivaskulären Entmarkungsherde enthalten ebenfalls Silberzellen. Hier finden sie sich wie auch sonst im adventitiellen Lymphraum, daneben aber um diesen gruppiert, frei im Gewebe herdförmig verteilt, ganz ähnlich wie wir dies schon bei Entmarkungsherden des Markweißes bei progressiver Paralyse festgestellt haben. In Serienschnitten können wir die große Variabilität der Form der Silberzellenherdchen feststellen und ihre geringe Ausdehnung von 120—800 μ .

So verhalten sich also die Herdzonen hinsichtlich des Vorkommens der Silberzellen recht verschieden, in frischen jüngeren Herden und an den Stellen älterer Herde, wo wir frischere Prozesse annehmen dürfen, kommen Silberzellen häufiger vor. Damit werden wir zu erneuter Nachschau nach den feineren

histologischen Vorgänge veranlaßt, vor allem hinsichtlich der *Beziehungen der Silberzellen zu den übrigen Gewebsbestandteilen eines Herdes*. Zunächst ist nochmals hervorzuheben, daß das Vorkommen der Silberzellen im adventitiellen Lymphraum mit dem der Lymphocyten parallel geht, wir müssen die Silberzellen des adventitiellen Lymphraums als Lymphocyten ansehen. Körnchenzellen im adventitiellen Lymphraum tragen nie den Charakter der Silberzellen. Im Gewebe liegen die Silberzellen häufig *in einer eigentümlichen Aufhellung und Auflockerung des Gewebes*, das dabei eine eigenartige wabige Struktur zeigt (Abb. 59). Betrachten wir solche Waben bei stärkeren Vergrößerungen, so können wir leicht nachweisen, daß diese Vakuolenbildung von einer Aufquellung und Auflockerung des Markscheidenrohres begleitet ist. Manchmal lassen sich auch schon eine oder mehrere Körnchenzellen in einer solchen Masche feststellen. Gewöhnlich ist die Silberzelle an der Peripherie der Wabe oder der Körnchenzelle gelagert. Die Lagerung der Silberzellen zueinander ist in den wabigen Auflockerungszonen der Markscheidenrohre meistens so gestaltet, daß sie weiter voneinander entfernt als im adventitiellen Raum oder bei perivascularer Anordnung auftreten. Auch mit großen protoplasmatisch gewucherten Gliazellen finden sich gelegentlich Silberzellen im Grundgewebe, am Rand solcher Gliazellen, ganz selten anscheinend innerhalb einer großen Gliazelle.

Beziehungen der Silberzellen zu Achsenzylindern oder zu sonstigen Gewebsbestandteilen lassen sich nicht darstellen, auch enthalten diese Zellen offenbar keinerlei Abbauprodukte von Markscheiden. Ihre Lagerung im Gewebe ist so typisch, daß sie, wenn einmal das Augenmerk darauf gerichtet und das Auge für ihr Erkennen geschult ist, leicht aufgefunden werden können. Vor allem muß nachdrücklich betont werden, daß jede einzelne Silberzelle ein in sich isoliertes Gebilde ist und auch bei starker Anhäufung vieler Silberzellen nahe beieinander immer als in sich abgeschlossenes, von den nächstbenachbarten Silberzellen getrenntes histologisches Element erscheint.

Nach dieser Übersicht über die Beziehungen der Silberzellen zu den übrigen Gewebsbestandteilen, nach der Art ihres Vorkommens in jüngeren Herden und in frisch erkrankten Herdzonen dürfen wir in diesen Zellen vielleicht einen deutlichen Hinweis auf die Akuität des Krankheitsprozesses sehen. Könnten die Silberzellen nicht eine erste Kontaktstelle zwischen Noxe und Gewebe sein?

5. Der Nachweis der Silberzellen bei multipler Sklerose.

Warum der Nachweis der Silberzellen bei multipler Sklerose schwieriger ist als bei progressiver Paralyse, haben wir schon erwähnt. Eine sehr wesentliche Vorbedingung für das Gelingen der Versilberung ist gründlichste Durchfixierung der Gewebsscheiben in Formol. Wir fertigen $60\ \mu$ Schnitte zunächst von Paralysehirnen an und bearbeiten diese nach unserem Versilberungsverfahren, das S. 286 genau beschrieben ist. Die Dicke von $60\ \mu$ ist unbedingt anzuraten, weil bei ihr die Silberzellen am besten zur Darstellung gelangen. Man wird auf diese Weise bald die verschiedenen Typen der Silberzellen mit fädigem, spirochätenähnlichem, argyrophilem Inhalt, mit Ösen- und Büschelbildung bis zu der feinkörnigen Granulierung kennen lernen. Man bemühe sich, Silberzellenherdchen schon bei schwacher Vergrößerung in der *Hirnrinde des Paralytikers* aufzufinden und die *Verteilung der Silberzellen auf den adventitiellen Lymph-*

raum, seine Umgebung und die Mischung von Silberzellen mit typischen Syphilis-spirochäten zu erfassen. Bei einiger Übung wird man schon bei Übersichtsvergrößerungen die herdartige Gruppierung der Silberzellen in der Hirnrinde des Paralytikers auffinden, solche Stellen dann mit stärkerer Vergrößerung betrachten und sich auf diese Weise für das Studium der Silberzellen bei multipler Sklerose vorbereiten.

Bei progressiver Paralyse liegen die Silberzellen vornehmlich in der grauen Substanz, bei der multiplen Sklerose in den Herden der weißen. Während nun das Versilberungsverfahren bei progressiver Paralyse kaum noch etwas anderes schwärzlich darstellt als Spirochäten und Silberzellen, höchstens einmal leicht gebräunt einige Blutplättchen innerhalb der Gefäßbahn oder eigentümlich gleichmäßig, dickkörnig granuliert, celluläre Elemente von länglichem Charakter oder mit lang ausgezogenem Schwanz, Zellen, die dem Typus der ROUGETSchen Pericyten oder Inselzellen entsprechen dürften, müssen wir bei multipler Sklerose die Erfahrung machen, daß die Ansilberung gewisser gewebe-eigener Bestandteile manchmal sich störend bemerkbar macht. Können wir gelegentlich schon bei progressiver Paralyse feststellen, daß an der oberflächlichsten Rindenzone Formolpigmente auftreten, so finden wir die Verbreitung des Formolpigments bei der multiplen Sklerose auch einmal *innerhalb von Herden*. Wir haben ja über das Formolpigment schon bei den Fehlerquellen der Versilberungsmethode gesprochen und dürfen hier nochmals darauf verweisen (S. 288). Gerade in subakuten Herden der multiplen Sklerose finden sich feine Nadelchen und Kryställchen von Formalinniederschlägen gewöhnlich perivascularär gruppiert, nicht nur frei im Gewebe, sondern auch gerne innerhalb von Zellen, Gliazellen, Körnchenzellen usw. Die Unterscheidung solcher formolpigmenthaltiger Zellen von den Silberzellen ist aber nicht schwierig, weil erstens einmal die feinen Stäbchen, Nadelchen, Körnchen und Kügelchen der Formalinniederschläge eine ganz andere Form als die Inhalte der Silberzellen aufweisen. Oft haben sie auch nicht die tiefschwarze, sondern eine mehr bräunliche Farbe, sie zeigen eine deutliche krystallinische Eigenart, kommen nie vereinzelt, sondern immer gehäuft und in perivascularer Anordnung zu einem Gefäß vor. Von wesentlicher Bedeutung ist aber, daß schon im ungefärbten und unversilberten Präparat das Formolpigment sich durch eine dunkle Eigenfarbe abzeichnet. Formalinniederschläge finden sich nun gewiß nicht in *allen* Herden bei multipler Sklerose. Wir haben die Erfahrung gemacht, daß dieses Pigment immer nur in einzelnen Fällen häufiger angetroffen wird. Soweit ich aus dem nicht von mir selbst seziierten Beobachtungsstoff schließen kann, habe ich den Eindruck, daß, je früher nach dem Tode die Sektion vorgenommen und das Gehirn in die Fixierungsflüssigkeit eingelegt wird, desto seltener es zur Ausbildung von Formalinniederschlägen kommt. Langes Lagern des zerschnittenen Gehirnes an der Luft und lange Dauer bis zum Einlegen des Materials in Formol führt leicht zur Ausbildung des Formolpigments. Man könnte versucht sein, durch Verbringung der Schnitte in alkalischen Alkohol die schwärzlich krystallinischen Formalinniederschläge zu entfernen, etwa durch das von VEROCAY angegebene Verfahren (Verbringung der Schnitte auf 10 Minuten in eine Lösung von 1 Teil 1%iger wäßriger Kalilauge und 100 Teilen 80%igen Alkohols), jedoch schädigt man damit auch die Darstellung der Silberzellen. Mit ammoniakalischem Alkohol können die Formolpigmente ebenfalls entfernt werden; dann sind aber, wenn

nicht äußerst sorgfältig ausgewaschen wird, die Silberzellen ebenfalls schwerer darstellbar. Im großen und ganzen wird man die Vorbehandlung mit basischem Alkohol entbehren können; die Gefahr von Formalinniederschlägen ist ja gerade im Gehirngewebe, wenn es nicht von Blutungen durchsetzt ist, nicht groß. Zeigen sich aber Formalinniederschläge in einzelnen Herden von multipler Sklerose (selbstverständlich ohne Blutung), so ist die Eigenart dieses Pigments und seine perivaskuläre Gruppierung derartig, daß eine Verwechslung der Silberzellen mit formolpigmenthaltigen Zellen so gut wie ausgeschlossen ist.

Abgesehen von den rundkernigen Silberzellen kommen in subependymaler Lagerung — eine Lieblingsstelle ist die Gegend um die Vena terminalis —, selten einmal auch sonst in perivaskulärer Lagerung um Gefäße innerhalb von Herden bei multipler Sklerose tiefgeschwärzte gröbere und feinere Körnchen vor. Solche argyrophilen Körnchen liegen dann auch wohl einmal innerhalb von großkernigen Gliazellen. Sie haben keine Eigenfarbe und zeichnen sich im ungefärbten Schnitt nicht ab. Der Fundort solcher argyrophilen Körnchen beschränkt sich im allgemeinen auf die Gegend unter dem Ependym der Seitenventrikel, der Unter- und Hinterhörner und dabei auf die Umgebung größerer Blutgefäße. Von dem Inhalt der Silberzellen sind diese argyrophilen Stoffe durch ihre Körnelung und ihre gesetzmäßige Anordnung vollkommen unterscheidbar. Trotzdem würde ich, wenn Silberzellen nur in subependymaler Lagerung nachgewiesen werden könnten, äußerste Vorsicht in der pathogenetischen Deutung und in der Annahme eines für multiple Sklerose gewissermaßen spezifischen Verhaltens für geboten halten. Ich habe deshalb auch *den* Einwand als berechtigt anerkannt, die subependymale Lage der früher von mir beschriebenen argyrophilen Trümmerfelder sei im Hinblick auf das sonstige Vorkommen allerhand argyrophiler Stoffe gerade unter dem Ependym für die multiple Sklerose nicht pathognomonisch. Dieser Einwand ist aber damit vollkommen entkräftet, daß auch in den ganz weit vom Ependym abliegenden Herden die mit argyrophilen Teilchen beladenen Zellen vom Typus der Silberzellen vorkommen, an Stellen, an denen die unspezifischen, extra- und intracellulären argyrophilen Teilchen sich niemals vorfinden. Bei der Untersuchung subependymal gelegener Herde müssen wir allerdings des Vorkommens unspezifischer argyrophiler Teilchen eingedenk sein und deshalb bei der histologischen Abgrenzung morphologisch typischer Silberzellen von unspezifischen Gewebsbestandteilen in Gestalt argyrophiler Körnchen und Kügelchen mit besonderer Vorsicht vorgehen. Man wird sich hierbei diese Aufgabe vereinfachen können, wenn man die progressive Paralyse zum Vergleich heranzieht, mit dem Versilberungsverfahren subependymale Stellen eines sehr spirochätenreichen Paralysehirnes untersucht und hier außer gelegentlich einmal vorhandenen typischen Pallidae *Silberzellen neben* unspezifischen argyrophilen Körnelungen vorfindet. Wir gewinnen damit Vergleichsbilder und ermöglichen uns die Unterscheidung der Silberzellen von anderen Formelementen auch bei multipler Sklerose.

Die in manchen Fällen gehäuft im Parenchym verstreuten, besonders gerne subependymal und perivaskulär gelegenen Corpora amylacea bereiten der Unterscheidung von Silberzellen keine Schwierigkeiten, auch wenn sie gelegentlich in ihrem Innern eine argyrophile Körnelung aufweisen.

Sind die Formalinniederschläge, andere argyrophile Körnelungen und die Corpora amylacea leicht von den Silberzellen zu trennen, so bereitet eine andere

gewebliche Eigentümlichkeit der Entmarkungsherde bei multipler Sklerose der histologischen Trennung größere Schwierigkeiten, nämlich die Neigung zur Wucherung mesodermalen Bindegewebes (s. S. 372). Die enorme Neubildung von Gitterfasern, die in manchen Herden von multipler Sklerose, vor allem gerne in circumventrikulären Herden des Hinterhornes und in manchen rindennahen Markherden auftritt, stellt sich mit dem neuen Versilberungsverfahren gewöhnlich deutlich dar. Die Gitterfasern zeigen dabei oft eine ausgesprochene, starke Argyrophilie, die auch durch länger dauernde Uranisierung nicht zu unterdrücken ist. Allerdings finden sich an Stellen, an denen es zur Ausbildung derber faseriger Bindegewebszüge gekommen ist, gewöhnlich keine Silberzellen mehr. Hier handelt es sich offenbar schon um ein etwas älteres Stadium des herdförmigen Prozesses. Die derbfaserigen mesenchymalen Bildungen finden sich gewöhnlich auch mehr in der Mitte von Entmarkungsherden. Die Gitterfaserzüge sind vor allem an den 60μ dicken Schnitten als kontinuierliche Stränge auf lange Strecken verfolgbar, sie können mit den argyrophilen Inhalten der Silberzellen nicht verwechselt werden. Dagegen kommt es manchmal an den Randzonen der Entmarkungsherde, an den Grenzen des markscheidenintakten Gewebes zur Ausbildung von kurzen, argyrophilen Fädchen und Pünktchen, von feinsten Netzchen, die aus einer Ansammlung solcher Fädchen bestehen, es ist dies wohl der Beginn einer mesenchymalen Wucherung. In den 60μ dicken Schnitten müßte ja sonst, wenn es sich um ausgebildete ältere Gitterfasern handeln würde, die Strecke, auf der die Argyrophilie sich geltend macht, viel länger ausgedehnt sein. Im Gegensatz hierzu handelt es sich aber bei den eben geschilderten Gebilden um ganz kurze Fädchen und kleinste Netzchen. Offenbar ist an solchen Stellen das gitterfaserige Bindegewebe eben in Ausbildung begriffen und damit die Argyrophilie noch nicht auf der ganzen Strecke eines Netzchens entwickelt. Derartige Fädchen und Netzchen ordnen sich gerne in die Züge des Faserverlaufs der Nervenfasern ein, sie geben den mit schwacher Vergrößerung betrachteten Übersichtsbildern manchmal einen eigentümlichen schwärzlichen Ton an diesen Stellen,

Man könnte die Anschauung vertreten, die Silberzellen seien gar nichts anderes als die *ersten Produktionsstätten der Gitterfaser-substanz* und die feinsten Fädchen und Netzchen der eben beschriebenen Art seien die extracellulär gelagerten, von den Silberzellen abgegebenen argyrophilen Stoffe. Mit einer solchen Annahme wohl vereinbar wäre die Aufstellung der MAXIMOWSchen Schule, daß Lymphocyten sich in Fibrocyten umwandeln können und daß den Lymphocyten bei der Ausarbeitung des Narbengewebes eine Hauptrolle zukomme. Jedoch müßte dann in unseren Fällen eine histologische Beziehung zwischen Ausbildung der Gitterfasern und dem Vorhandensein der Silberzellen festzustellen sein. Diese fehlt aber vollkommen. In den eben geschilderten Ansammlungen feinsten Fädchen neugebildeten mesenchymalen Gewebes fehlen die Silberzellen und wo sie gehäuft auftreten, ist meistens eine Ausbildung mesenchymaler Silberfibrillen nicht nachweisbar. Die Anhäufung von Silberzellen in den adventitiellen Lymphräumen, an Stellen, an denen auch geringste mesenchymale Gitterfaserneubildungen fehlen, spricht ebenfalls unbedingt gegen irgendeine genetische Abhängigkeit der Gitterfasern von den Silberzellen. So finden wir Silberzellen in adventitiellen Lymphräumen lymphocytär infiltrierter Gefäße, wohl noch in der Nachbarschaft eines Herdes,

aber doch schon ziemlich weit ab von ihm im gesunden Gewebe, ohne daß eine Spur einer Gitterfaserbildung an solchen Stellen erkennbar wäre. Auch weist ja die Parallelität des Vorkommens der Silberzellen, ihrer Herkunft, sowie der Gestaltung ihrer Inhalte bei progressiver Paralyse und multipler Sklerose auf einen anderen Zusammenhang als den mit Gitterfasern hin. Der sichere Nachweis, daß bei progressiver Paralyse die fädigen und körnigen argyrophilen Inhalte der Silberzellen in deutlichstem genetischem Übergang zu extracellulär gelagerten Spirochäten stehen, erlaubt uns auch bei multipler Sklerose die unbedingte Ablehnung eines Zusammenhangs zwischen Silberzellen und Gitterfasern. Sonst müßten wir ja auch für die progressive Paralyse eine derartige histogenetische Abhängigkeit festsetzen, was, ohne den histologischen Bildern Zwang anzutun, nicht möglich ist. Gerade bei der progressiven Paralyse ist ja die Gitterfaserbildung keine häufige Erscheinung. Wenn man auch in den lymphocytär infiltrierten, adventitiellen Lymphräumen eine vermehrte Gitterfaserausbildung annehmen wollte, so kann man doch in den meisten Fällen *außerhalb* des Lymphraumes, im Hirnrindengewebe selbst, nur wenig Gitterfaserbildung nachweisen (vielleicht abgesehen von der juvenilen Paralyse). Im Parenchym der paralytischen Hirnrinde finden wir aber häufig eine erhebliche Ansammlung von Silberzellen als durchaus gewöhnliche Erscheinung und dies Vorkommen anders als durch den Untergang von Spirochäten zu erklären besteht keine Möglichkeit.

Wir dürfen also den Analogieschluß von den Silberzellen der progressiven Paralyse auf diejenigen der multiplen Sklerose ohne Bedenken vornehmen, haben wir außerdem ja auch noch andere gleichwertige Gegen Gründe gegen die Annahme einer genetischen Abhängigkeit der Gitterfaserbildung von den Silberzellen bereits angeführt.

Auf welchen Anreiz hin es zur Gitterfaserbildung kommt, ist außerordentlich schwer zu sagen, kennen wir doch im Zentralnervensystem zahlreiche ätiologisch verschiedenartigste Prozesse, bei denen eine lebhafte Gitterfaserbildung einsetzt. Bei gummös-syphilitischen Gewebsveränderungen, bei tuberkulösen Granulomen, aber auch bei der Vernarbung von traumatischen Defekten, bei WILSONScher Krankheit, kommt es zu einer lebhaften Neubildung jungen Bindegewebes in Form von Gitterfasern. Bei allen Erweichungsprozessen können wir mesenchymale Bindegewebsnetze auffinden. Man wird nicht fehl gehen, wenn man in der Fähigkeit zur Gitterfaserproduktion eine auch dem Zentralnervensystem zugängliche Ersatzleistung für untergegangenes Gewebe sieht. So können wir auch verstehen, daß bei dem hochgradigen Zerfall von Markscheidensubstanz, wie er der multiplen Sklerose eigentümlich ist, die Bildung von jungen argyrophilen Bindegewebsfibrillen sehr bald einsetzt. Bestünde ein genetischer Zusammenhang zwischen den Silberzellen und den Silberfibrillen, so müßte doch wenigstens bei dem einen oder anderen mesenchymalen Wucherungsprozeß außerhalb der multiplen Sklerose ein Erscheinen von Silberzellen sich nachweisen lassen. Ich habe deshalb versucht, bei einer ganzen Anzahl von mesenchymalen Wucherungsprozessen (Hirnabszesse, traumatische und arteriosklerotische Erscheinungen) Silberzellen festzustellen, ich habe sie nie gefunden. Sehr hübsch stellen sich bei den miliaren Gummen der paralytischen Hirnrinde Wucherungen der Silberfibrillen dar. Hier verbreiten sich von dem rundlichen gummösen Gebilde aus Gitterfasern nach allen Richtungen hin

in das benachbarte Rindenparenchym. Dabei lassen sich in der lymphocytären Randzone des miliaren Gummas gehäuft Silberzellen auffinden, ohne daß diesen die geringste Beziehung zu den Gitterfasern zukäme. Mit dem ACHUCARRO-KLARFELDSchen Verfahren bilden wir die Gitterfasern ab, mit meiner Versilberungsmethode die Silberzellen. Bei dem erstgenannten Verfahren kommen die Silberzellen nicht zur Anschauung, bei dem zweiten dagegen nicht die Gitterfasern. Vergleichen wir dann die so gewonnenen Bilder an möglichst identischen Stellen eines und desselben miliaren Gummas, so müssen wir ein derartiges Mißverhältnis in Art und Lagerung der Silberzellen einerseits, der Gitterfasern andererseits feststellen, daß ein Hervorgehen von Gitterfasern aus den lymphocytären Silberzellen der Randzone des miliaren Gummas unmöglich erscheint. Im übrigen finden wir sogar in den Silberzellen der miliaren Knötchen die *fädigen spirochätenähnlichen* Inhalte und wenn wir lange genug suchen, können wir auch zwischen den lymphocytären Silberzellen noch vereinzelte wohl erhaltene Spirochäten nachweisen. Also selbst dann, wenn Gitterfasern und lymphocytäre Silberzellen in nächster Nachbarschaft beieinander liegen, haben die lymphocytären Silberzellen mit der Gitterfaserbildung nichts zu tun, sondern diese Zellen sind lediglich im Sinne des Abbaus und der Verdauung von Spirochätenstoffen wirksam.

Wir dürfen demnach auch für die multiple Sklerose den Silberzellen die Bildungsfähigkeit mesenchymalen Bindegewebes absprechen. Beim Nachweis der Silberzellen in Fällen von multipler Sklerose müssen zwar die in manchen Herden vorkommenden mesenchymalen Wucherungen von argyrophilen Gitterfasern berücksichtigt werden, aber genetisch haben die jungen Bindegewebsfibrillen mit den Silberzellen nichts zu tun.

Schließlich ist noch auf die *Achsenzylinderdegeneration* einzugehen, die den Nachweis der Silberzellen ebenfalls erschweren kann.

Wir sehen nämlich gelegentlich nicht nur kugelig oder spindelig angeschwollene Achsenzylinder und Endkeulen in Form von kugel-, ei- oder birnenförmigen Anschwellungen, sondern auch Septierungen der Achsenzylinder. Während sich nun die kugeligen und spindeligen gröberen Verdickungen der Achsenzylinder braun oder gelblich, aber in keinem Fall tiefschwarz mit meinem Versilberungsverfahren anfärben und damit der Unterscheidung von den Silberzellen keinerlei Schwierigkeiten bereiten, zeigt sich bei der Segmentierung der Achsenzylinder gerne eine stärkere Argyrophilie der Bruchstücke, die dann als kleine punkt- oder fadenförmige Teilstücke durch ihre Anordnung den Verlauf des Achsenzylinders auf eine lange Strecke hin markieren. Diese kleinen argyrophilen Gebilde, die ich übrigens auch bei progressiver Paralyse nachweisen konnte, sind zwar in keiner Weise mit Silberzellen zu verwechseln, denn ihre ganze Anordnung im Gewebe schließt eine Verknennung des degenerierenden oder degenerierten Achsenzylinders aus. Dagegen ließe sich die Ansicht vertreten, die Inhalte der Silberzellen seien nichts anderes, als solche von diesen Zellen aufgenommene Bruchstücke untergegangener Achsenzylinder, die dann innerhalb der Zelle einer weiteren Verarbeitung entgegengeführt würden.

Setzen wir eine solche Annahme als richtig voraus, so müßte eine morphologische Beziehung zwischen den Silberzellen und den in argyrophilen Einzelstückchen degenerierenden Achsenzylindern erkennbar sein. Wir würden dann wohl in nächster Nähe der argyrophilen Teilstücke des Achsenzylinders Silber-

zellen mit der Aufnahme dieser Teilstücke beschäftigt sehen oder wenigstens müßte die Lagerung der Silberzellen noch dem Verlauf des degenerierten Achsenzylinders irgendwie entsprechen. All dies ist *nicht* der Fall: Silberzellen liegen, auch wenn sie einmal in der Nachbarschaft von Endkugeln der Achsenzylinder vorkommen, völlig unabhängig da (Abb. 60 u. 61). Noch schwerwiegender ist der Einwand, daß das Vorkommen derselben Silberzellen in den adventitiellen

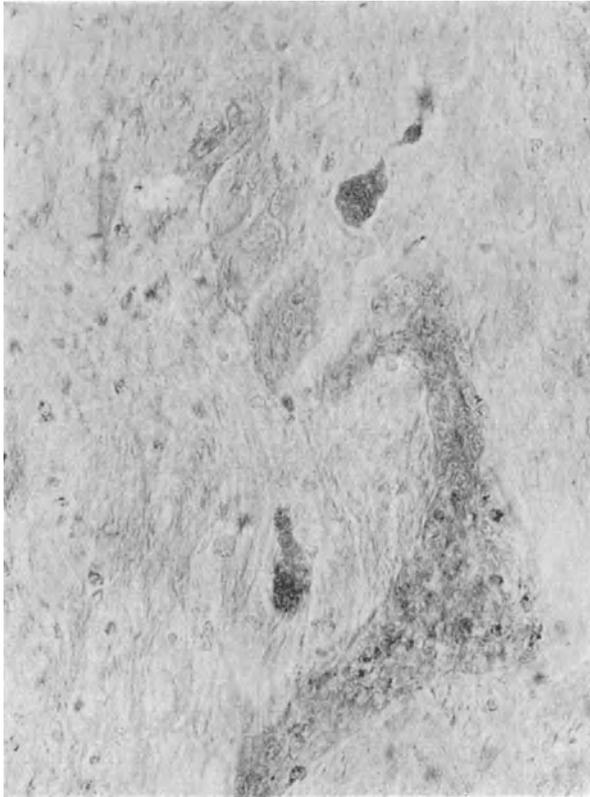


Abb. 60. Multiple Sklerose. Fall BRACK. Gefrierschnittversilberungsmethode. Man sieht in der rechten Seite des Bildes in dem nach unten zu verlaufenden Gefäß zahlreiche Silberzellen, ebenso in dem linken Teil des Bildes einzeln verteilt. Außerdem finden sich 2 Achsenzylinderkugeln, eine oben, an der noch Teile des zugehörigen wellenförmig verlaufenden und aufgetriebenen Achsenzylinders erkennbar sind, während an der unteren nur mehr der keulenförmige Endteil zur Abbildung gelangt ist. Im Originalpräparat sehen die in der Abbildung recht dunklen Körnelungen in den Achsenzylinderauftreibungen bräunlich und nicht tiefschwarz argyrophil aus. Die Silberzellen haben nicht die geringste Beziehung zu den Achsenzylinderauftreibungen.
(Obj. Immersion $\frac{1}{7}$, Ok. $7 \times$, Balgauzug 31 cm.)

Lymphräumen ein Fortwandern der mit Achsenzylinderresten beladenen Silberzellen aus dem Parenchym in den Lymphraum hinein zur Voraussetzung hätte. Denn gerade im adventitiellen Lymphraum sehen wir ja ausgesprochen fädige und wellige argyrophile Bruchstücke in Silberzellen und wenn diese aus Achsenzylindern stammten, so müßten sie durch Transport aus dem benachbarten Parenchym in den Lymphraum hinein gekommen sein. Eine solche Annahme wäre in nichts begründet; alles spricht gegen sie. Wir dürfen es also auch

aus diesem Grunde ablehnen, daß der argyrophile Inhalt der Silberzellen aus untergegangenen Achsenzylindern stamme.

So ist demnach der Nachweis der Silberzellen bei multipler Sklerose zwar etwas schwieriger als bei progressiver Paralyse; er ist aber unter Berücksichtigung der hier ausführlich angeführten kritischen Bedenken auch für den in histologischen Dingen weniger Bewanderten leicht zu führen. Beachtet muß

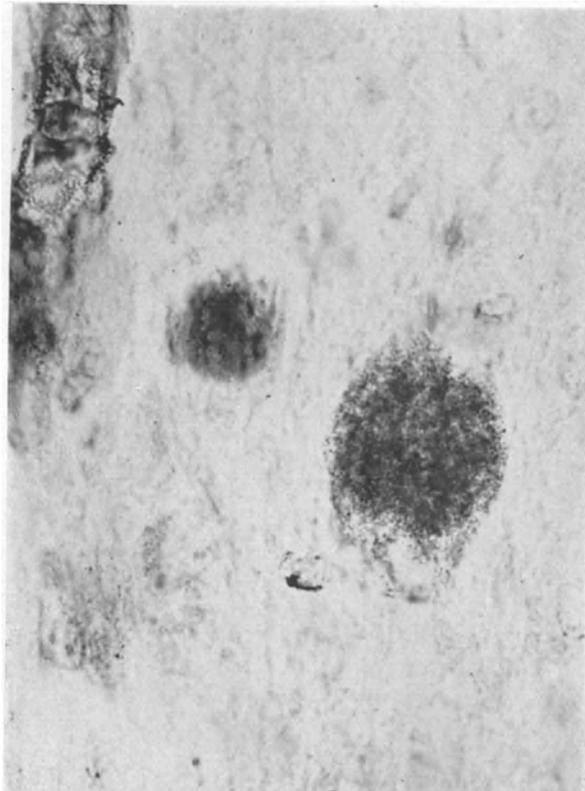


Abb. 61. Multiple Sklerose. Fall BRACK. Gefrierschnittversilberungsmethode. Oben links im Bilde eine Capillare. In der Mitte der Abbildung zwei Achsenzylinderauftreibungen. Links von der eiförmigen Achsenzylinderauftreibung eine isoliert für sich nachweisbare Silberzelle mit ösig fädigen Inhalt. (Obj. Apoch. 120, Ok. 7×, Balgauszug 33 cm.)

vor allem dabei werden, daß bei multipler Sklerose abgesehen von Formalin-niederschlägen und argyrophilen Körnelungen unter dem Ependym der Ventrikel in manchen Herden eine starke Neubildung von Gitterfasern, dazu noch eine Degeneration der Achsenzylinder stattfindet. In jedem Fall wird man aber immer auch Herde finden, in denen solche störenden Geweberscheinungen sich kaum oder gar nicht bemerkbar machen, und wird an solchen Stellen Art und Verteilung der Silberzellen sich deutlich veranschaulichen können. Je mehr man untersucht, desto leichter wird der Nachweis der Silberzellen auch in solchen Herden, in denen es schon zu stärkerer mesenchymaler Wucherung oder einer der anderen störenden Gewebsveränderungen gekommen ist.

6. Die Bedeutung der Silberzellen bei multipler Sklerose.

Nach der Eigenart des Vorkommens der Silberzellen bei progressiver Paralyse und nach ihrer Erscheinungsweise stehen diese Zellen in *unmittelbarer Beziehung* zu dem *Untergang der Krankheitserreger*. Dabei mag dahin gestellt sein, ob, wie BERGEL meint, ein lipolytisches Ferment — durch den Untergang der lipoiden Hüllensubstanz der Spirochäten angeregt — von Lymphocyten produziert wird. Die BERGELSche Anschauung ist bisher nicht bewiesen und manches spricht sogar gegen sie. Wir sehen ja lymphocytäre Reaktionen auch bei einer großen Reihe anderer Infektionskrankheiten des Zentralnervensystems, bei denen es sich um völlig verschiedene Arten von Erregern handelt. Ich erinnere hier an die lethargische Encephalitis, an die Herpesencephalitis, an die Trypanosomiasis usw. Die Erreger dieser Krankheiten dürften wohl kaum in ähnlicher Weise, wie die Spirochäten, eine äußere Lipoidschicht besitzen, deren Zerfall einen Anreiz für das Auftauchen der lipasebildenden Lymphocyten darstellen würde. Wissen wir doch auch, daß lymphocytäre Reaktionen, wenigstens im Zentralnervensystem, nicht allein auf die Wirkung belebter Krankheitsstoffe hin sich einstellen, sondern auch durch unbelebte Gifte wohl kaum lipoider Natur verursacht werden können. Das gleiche gilt für die von uns als Gliazellen gedeuteten Silberzellen im Parenchym, auch sie können durch alle möglichen Schädigungen auf den Plan gerufen werden. Wir haben es also bei den Silberzellen zweifellos zunächst mit einer unspezifischen Reaktion des Gewebes zu tun.

Dagegen werden wir bei Betrachtung des *argyrophilen Inhalts* der Silberzellen uns fragen müssen, ob diesem nicht eher eine spezifische Rolle zukomme. Wir haben ja bei der progressiven Paralyse gesehen, daß fließende Übergänge zwischen den extracellulär liegenden Krankheitserregern und dem Aussehen der Parasiten bei der intracellulären Aufnahme und Verarbeitung in den Silberzellen bestehen. Andere Kleinlebewesen, z. B. Bakterien, können nun mit unserem Versilberungsverfahren ebenso schwarz argyrophil dargestellt werden, wie die Spirochäten. Könnten deshalb nicht auch alle Zellen, die solche Bakterien verarbeiten, ebenfalls argyrophile Inhalte aufweisen? Dann würden ja in ähnlicher Weise wie bei progressiver Paralyse und multipler Sklerose bei anderen Infektionskrankheiten Silberzellen mit entsprechenden argyrophilen Inhalten auftreten. Das Kontrollmaterial, das ich nach dieser Richtung hin durchgesehen habe, ist nicht sehr groß. Bisher habe ich aber argyrophile Inhalte in Lymphocyten bei septischen Meningitiden, Hirnabscessen, tuberkulöser Meningitis usw. nicht gefunden. Ich gebe allerdings zu, daß die bisherigen negativen Ergebnisse für die Annahme einer auf die progressive Paralyse und multiple Sklerose beschränkten Spezifität der argyrophilen Inhalte der Silberzellen nicht genügen. Andererseits müssen wir doch eine Erklärung dafür suchen, daß der argyrophile Inhalt der Silberzellen bei progressiver Paralyse, bei der Recurrensspirochätose und bei multipler Sklerose nahezu die gleiche oder eine außerordentlich ähnliche Form darbietet. Immer wieder sehen wir die Punkte, Komma, Ringe und Ösen, von denen ein einziges oder einige mehr oder weniger leicht gewelltes Fädchen ausgehen können, wir sehen die gewellten Zangen-, Haarnadel-, Dach- und Vogelflugformen, wir finden eigentümlich gebüschelte und zerfaserte Fädchen um den Silberzellkern herum und schließlich als Endprodukt der intracellulären

Verdauung die gleichmäßige argyrophile Körnelung der Zelle. Je weiter der intracelluläre Verdauungsprozeß fortgeschritten ist, desto uncharakteristischer wird der Inhalt der Silberzellen. Am Anfangsglied der Reihe dürfen wir eher einen Einblick in die der Noxe eigentümliche Gestalt erwarten, vor allem dann, wenn es sich noch um kurz zuvor aufgenommene Erregerbestandteile handeln würde und wenn der Erreger nicht erst als formverändertes, untergehendes oder schon untergegangenes Wesen, sondern noch in einer gut erhaltenen Form Aufnahme in die Silberzelle gefunden hat. Darüber wissen wir freilich zunächst gar nichts. Wir können nur immer wieder auf die Analogie zur progressiven Paralyse verweisen. Bei dieser ist es nun freilich unverkennbar, wie der Inhalt der Silberzellen der Form typischer Spirochäten sich annähert, besonders dann, wenn es sich um eine offenbar kurz vorher stattgefundene intracelluläre Aufnahme gehandelt haben könnte. Gewiß läßt sich hieraus keinerlei Beweis der Spirochätenätiologie der multiplen Sklerose ableiten, handelt es sich doch nur um eine morphologische Ähnlichkeit oder gar Identität, die aber einen Rückschluß auf die biologische Art der Krankheitsursache nicht gestattet.

Die histologische Erforschung der Beziehungen zwischen den Gewebsveränderungen im Entmarkungsherd bei multipler Sklerose und den Silberzellen weist uns, wie übrigens auch unsere Beobachtungen über das Vorkommen und die Häufigkeit der Silberzellen bei progressiver Paralyse, darauf hin, daß da, wo sich Silberzellen finden, der Krankheitsprozeß besonders akut ist. So sehen wir die Silberzellen bei der multiplen Sklerose niemals in *allen* Herden und keineswegs in allen Herdbezirken selbst eines jüngeren Herdes. Auch in Fällen, in denen die Silberzellen in den Herden recht häufig vorkommen, bietet sich nicht mit jedem Herd eine Garantie für das Auffinden von Silberzellen. Dagegen besteht immer eine gewisse Abhängigkeit des Fundortes der Silberzellen von der Akuität des Gewebsprozesses. Wenn Silberzellen zahlreich und in vielen Herden gefunden wurden, handelte es sich um rasch verlaufende Fälle von multipler Sklerose mit Ausstreuung sehr vieler Herde im ganzen Zentralnervensystem, bei verhältnismäßig jugendlichen Personen, deren Krankheitsdauer schon entsprechend ihrem jugendlichen Alter nicht lang gewesen sein kann. Zweifellos stehen also die Silberzellen, was Häufigkeit und Zahl ihres Vorkommens in den Herden angeht, in einer Beziehung zur Schwere und Dauer eines Krankheitsfalles. In älteren Fällen, die schon jahrzehntelang bestanden haben, sind Silberzellen seltener und schwieriger nachzuweisen. Hier finden wir auch gewöhnlich, wenn Silberzellen überhaupt vorkommen, nur den feingranulären Typus dieser Zellen ohne deutlich *fädigen* argyrophilen Inhalt. Dann fehlen auch die Silberzellenherdchen in Form parenchymatöser Ansammlungen solcher Zellen; gewöhnlich stoßen wir auf sie nur mehr im adventitiellen Lymphraum oder wir müssen wenigstens sehr lange suchen, bis wir einen jüngeren Entmarkungsherd antreffen, in dessen peripheren Bezirken eine Anhäufung von Silberzellen auch außerhalb des adventitiellen Lymphraumes sich gelegentlich einmal zeigt. Die herdartige Gruppierung der Silberzellen, die von mir sogenannten *Silberzellenherdchen*, treffen wir im Parenchym nur in jüngeren Stadien des Krankheitsprozesses an.

Somit kommt dem Nachweis der Silberzellen doch eine wenn auch abseits der Spezifität der Noxe liegende Bedeutung zu. Diese Zellen sind ein Zeichen für die Akuität des Krankheitsprozesses und vielleicht ein Hinweis auf eine

erste Kontaktstelle zwischen Noxe und Gewebe. Hier liegt offenbar die allererste Gewebsreaktion auf die Anwesenheit der krankmachenden Ursache vor. Die Silberzellen wären damit die ersten nachweisbaren Signale der Verarbeitung von Zerfallsstoffen und Schlacken der Krankheitserreger.

Das Vorkommen der Silberzellen im adventitiellen Lymphraum, nicht nur innerhalb eines Entmarkungsherdes selbst, sondern auch in adventitiellen Scheiden von Gefäßen, die zwar dem Herd benachbart, aber noch im markscheidenintakten Gewebe liegen, gibt einen gewissen Hinweis auf die Art der Ausbreitung des Krankheitsprozesses. Stellen die Silberzellen gewissermaßen Totengräber untergegangener Erreger dar, so können wir aus dem Vorhandensein dieser Zellen auf eine frühere Anwesenheit der Erreger selbst schließen. Finden sich im herdnahen, markscheidenintakten Gewebe die Silberzellen gehäuft nur in den adventitiellen Lymphräumen, so ließe sich daraus ein Weiterwandern der Noxe im adventitiellen Lymphraum der Blutgefäße ableiten. Ob es daneben nicht auch unmittelbar von den Herdgrenzen aus zu einem Fortkriechen der Krankheitserreger ins gesunde Gewebe hinein kommt, wissen wir nicht. Die Bedeutung der Silberzellen liegt jedenfalls auch darin, daß sie uns als allerdings vergängliche „Leichensteine“ den von den noch unbekanntem Erregern gegangenen Weg anzeigen. Wir gewinnen damit ein besseres Verständnis für die Ausbreitung des Krankheitsprozesses im Zentralnervensystem und dürfen annehmen, daß das mit Eigenbewegung und Wanderungsfähigkeit ausgestattete Virus hauptsächlich von den inneren Höhlen des Gehirns aus, daneben allerdings auch von den meningealen liquorgefüllten Hohlräumen aus in das Parenchym einwandert und dabei gerne die präformierten Bahnen der adventitiellen Lymphwege benützt. So erklären sich die eigenartigen, perivascularären Anordnungen kleinerer Herde, wir verstehen so auch eine vom Gefäß unabhängige Bildung von Entmarkungsherden und weiterhin wird uns damit auch der Verlust der geometrisch *zunächst* festgehaltenen Orientierung kleinerer Herde zum Gefäß als Zentralachse klar. Handelt es sich doch um einen mit Eigenbeweglichkeit ausgestatteten Krankheitskeim, der, wenn er einmal nach seiner Wanderung im adventitiellen Lymphraum diesen verlassen hat, sich von der Gefäßabhängigkeit befreit und im Parenchym weiter wandert. Damit muß es ja zu einer Emanzipation des Erregers von der Gefäßabhängigkeit kommen und nur bei kleineren und kleinsten Herden kann überhaupt noch eine topische Beziehung zum Gefäß unter diese Umstände erwartet werden.

Freilich wird man alles, was eben über die Bedeutung der Silberzellen gesagt worden ist, erst dann voll anerkennen können, wenn es gelungen ist, den aus der Form der argyrophilen Inhalte der Silberzellen vermuteten Parasiten in seiner Urgestalt kennenzulernen und nachzuweisen.

7. Der extracellulär liegende Erreger und sein Nachweis.

Derjenige, der sich die nötige Erfahrung in der Verwendung meiner Ver Silberungsmethode angeeignet und damit erreicht hat, in vielen Fällen von multipler Sklerose die Silberzellen nachzuweisen, könnte geneigt sein, anzunehmen, es sei für ihn jetzt nur mehr ein kleiner Schritt zur Auffindung der typischen Form des Erregers und zur Klassifikation desselben. Er wird enttäuscht sein und wird, wenn er nicht mit der nötigen Geduld und Hartnäckigkeit

an die Suche geht, verzagen und seine Bemühungen ergebnislos aufgeben. Deshalb halte ich es von größter Wichtigkeit, hier zunächst etwas über die Systematik des Suchens zu berichten. Wer wahllos suchen würde, dürfte das Ziel nicht erreichen, weil außerordentlich viel auf die Kenntnis von Prädilektionsorten und histologischen Fundsignalen des Erregers ankommt.

Wenn wir den noch unbekanntem Erreger einer Infektionskrankheit auffinden wollen, so müssen wir statt der direkten Nachforschung in den befallenen menschlichen Körpergebieten oft erhebliche Umwege machen. Ein solcher ist z. B. der Tierversuch, der ja jetzt ziemlich in Mißkredit geraten ist, weil wir wissen, daß viele unserer Laboratoriumstiere schon an und für sich häufig Parasitenträger sind und gelegentlich auch zufälligen Seuchen zum Opfer fallen, wodurch die Beurteilung der Überimpfungsversuche Not leidet. Ein weiterer Umweg führt durch das Gebiet der vergleichenden Pathologie: Wir suchen uns etwa eine dem zu erforschenden Leiden im klinischen und anatomischen Verhalten verwandte Krankheit heraus, deren Erreger bekannt ist und studieren beide Krankheitsprozesse vom Standpunkt der Krankheitsvergleichung aus. Ich erinnere hier an die grundlegenden Arbeiten von SPIELMEYER, der abgesehen von seinen Trypanosomenstudien als erster eine vergleichende Betrachtungsweise der anatomischen Ähnlichkeiten zwischen progressiver Paralyse und multipler Sklerose vorgenommen hat. Eine weitere Möglichkeit, die die vergleichende Pathologie bietet, ist darin zu sehen, daß eine Gruppe von nahe verwandten und irgendwie zusammengehörigen Krankheitserregern in ihren biologischen und pathogenen Äußerungen untersucht wird. Wir werden dann diejenige Gruppe von Krankheitserregern auswählen, in der wir den Krankheitskeim des ätiologisch noch nicht geklärten Leidens vermuten. Wenn wir also von der Arbeitshypothese ausgehen, daß die multiple Sklerose eine Spirochätenkrankheit ist, so werden wir dieser Annahme entsprechend zunächst einmal die Erreger von Spirochätenkrankheiten vergleichend zu betrachten haben. Ein besonderes Kapitel einer solchen Forschung stellt die vergleichende Pathologie des *Untergangs der Keime* in den Geweben des Krankheitsträgers dar. Eine systematische Untersuchung der extracellulären Degenerationsformen der Krankheitserreger in den befallenen Geweben des Wirtes fördert immer wieder Verklumpungs- und Einrollungsformen, Ring-, Scheiben- und Knöpfchenformen als typische Abwandlungen der Schraubenform oder gar als Untergangszeichen der einzelnen Spirochätenexemplare zutage. Trotz einer gewissen Pleomorphie finden wir also immer wieder gleichartige Bilder des Untergangs der Parasiten. Es ist dabei einerlei, ob wir Präparate von experimenteller Recurrenserkrankung der Mäuse und Ratten in den Lebern, Milzen und Nieren solcher Tiere, ob wir die Gehirne von mit Hühnerspirochäten geimpften Hühnern, ob wir Lebern, Nieren, Hornhäute von mit WEILScher Krankheit infizierten Meerschweinchen betrachten, immer sehen wir am Abschluß einer gewissen Phase der Spirochätenfortpflanzung eine ungeheure Trümmerstätte von Spirochätenbestandteilen in den Geweben. Diese Trümmer sind stark argyrophil und lassen sich deshalb mit den histologischen Versilberungsmethoden leicht im Gewebe darstellen. Als Regel können wir dabei feststellen, daß da, wo sich die Trümmer finden, die gut erhaltenen Formen äußerst spärlich sind und oft mühsam gesucht werden müssen. Selbst bei der progressiven Paralyse stoßen wir nach einigem Suchen auf Stellen im Hirn, die dieser Regel unbedingt entsprechen

und außerordentlich viele extracelluläre Degenerationsformen, Ring-, Scheiben- oder geradlinige und spitzige Formen aufweisen, ohne daß es immer gelänge, gut erhaltene Exemplare der Pallida darzustellen. Freilich werden wir die Zugehörigkeit der Trümmer- und Degenerationsformen nur aus Übergangsformen und aus dem gelegentlichen, manchmal sogar recht seltenen Vorhandensein typischer Einzelexemplare ableiten, wobei uns auch die vergleichende Betrachtung der Untergangsformen der Pallida in anderen Organen und zu anderen Zeiten der Syphilis, bei experimenteller Syphilis usw. sowie der Vergleich mit den Untergangsformen anderer Spirochätenarten erheblich unterstützt.

Abgesehen von den extracellulären Degenerationsformen bei progressiver Paralyse kennen wir nunmehr ja auch die *intracelluläre* Verarbeitung der Parasiten in ihren verschiedenen Formen, wir haben vor allem eine Methode gefunden, die uns diese Verarbeitungszellen, die Silberzellen, im Zentralnervensystem anschaulich und fast elektiv darstellt und wir haben gesehen, daß auch bei multipler Sklerose derartige Silberzellen gehäuft vorkommen.

Ganz andere Richtlinien für das Suchen nach einem Krankheitserreger ergeben sich aus der Eigenart jedes Krankheitsprozesses, vorzugsweise bestimmte Körpergebiete und oft nur diese zu befallen. Aus der Pathologie des Zentralnervensystems wissen wir, daß die infektiösen Krankheitsprozesse desselben nicht das ganze nervöse Gebiet ergreifen, sondern sich besonders gerne oder sogar ausschließlich in bestimmten Regionen des Gehirns und Rückenmarks abspielen.

So kennen wir solche Vorzugsgebiete für die Encephalitis lethargica, für die progressive Paralyse, für die HEINE-MEDINSche Krankheit usw. Hieraus resultiert als *mögliche* Folgerung, daß den Prädilektionsgebieten des krankhaften Gewebeprozesses auch Ansiedlungsprädilektionen der Erreger entsprechen. Von diesem Gedanken ausgehend mußten wir auch bei der multiplen Sklerose nach regionalen Vorzugsgebieten suchen. Als ein solches habe ich schon immer bei multipler Sklerose die Gegend unter dem Ependym des Gehirns abgesucht. Ich mußte mir aber dabei bewußt sein, daß die Herdbildung, wenn sie auch bevorzugt in der Nachbarschaft des inneren Höhlensystems des Gehirns auftritt, doch auch noch in einer Reihe anderer Gebiete sich abspielt. Damit war es zur Pflicht geworden, wenn Erregerwirkung und Herdbildung in unmittelbarem Zusammenhang miteinander stehen, auch für die Pathogenese *nicht subependymal* liegender Herde gleichartige Bedingungen aufzufinden. Das Vorkommen der Silberzellen in *allen* frischeren Herden, ganz unabhängig von ihrer Lage im Gehirn und Rückenmark, weist nunmehr auf eine solche Einheit der Pathogenese der Entmarkungsherde hin.

Neben der örtlichen Frage und unabhängig von ihr spielen dann natürlich beim Forschen nach dem Erreger auch die Zeitumstände eine Rolle: Gibt es nicht Zeiten, in denen die Erreger an ihren Prädilektionsorten vielleicht besonders zahlreich vorhanden sind? Solche Phasen des Krankheitsprozesses werden am ehesten zu den Zeiten akuter Verschlimmerung und in frischen Stadien der Krankheit überhaupt zu suchen sein. Sind wir bei den regionalen Prädilektionen in der Lage, unser Material nach den Richtpunkten örtlicher Vorzugsstellen auszuwählen, so müssen wir das zu bearbeitende Material zu *den* Zeiten entgegennehmen, die bei den von uns unabhängigen Umständen der Todesfälle unserer Kranken vorliegen. Außerdem wissen wir ja noch gar nicht, wann bei der

multiplen Sklerose die Krankheitserreger zahlreich im Zentralnervensystem des Kranken vorhanden sind, wir dürfen allerdings wohl annehmen, daß Krankheitsfälle von kurzer Gesamtdauer bessere Aussichten in dieser Hinsicht bieten.

Damit erhalten wir eine logische Ordnung für unser Vorgehen beim Nachweis: Die vergleichende Pathologie der Spirochätendegeneration mit unserer Feststellung des Vorkommens der Silberzellen als intracellulärer Abbauorgane der Erreger gibt uns Anhaltspunkte, *was* wir suchen müssen. Wir haben ferner in unserem Versilberungsverfahren eine Methode kennen gelernt, die uns zeigt, *wie* wir vorzugehen haben, und die unter Ausschluß der Mitanfärbung von Gewebsbestandteilen die Nachforschung nach den Erregern außerordentlich erleichtert.

So gliedert sich also unser Nachweis nach den Fragen: *wo*, *wie*, *wann* und *was* wir zu suchen haben.

a) *Wo müssen wir suchen? Örtlich bevorzugte und histologisch signalisierte Fundorte des Erregers.*

Wir haben in einem früheren Kapitel schon die Frage erörtert, ob wir nicht aus bestimmten Eigentümlichkeiten der Herde, aus ihrer Form oder Größe, aus ihren histologischen Besonderheiten Anhaltspunkte für die Anwesenheit der Erreger gewinnen können, und mußten feststellen, daß uns keine einzige pathologische Veränderung die Möglichkeit eines Schlusses auf die Erregeranwesenheit gestattet. Und doch unterscheiden wir jüngere und ältere Herde auf Grund ihrer histologischen Eigentümlichkeiten. Dabei ist es allerdings nicht möglich, das wirkliche Alter der Herde auch nur annähernd zu bestimmen. Wir können lediglich durch Vergleich der lipoiden Abbauvorgänge und der faserigen Gliawucherungen etwas über die Dauer des Abbaus und die in älteren Herden vorhandene narbenartige Organisation aussagen und daraus einen Schluß ziehen, daß der Herd schon verhältnismäßig lang bestehen muß, jedenfalls länger als ein anderer, in dem es nicht zu einer derbfaserigen Gliawucherung gekommen ist. Ich brauche hierauf nicht mehr einzugehen, weil wir dieses Verhältnisse bereits ausführlich erörtert haben. Damals haben wir auch betont, daß die lymphocytären Reaktionen noch am ehesten als Maßstab für die Akuität des Krankheitsprozesses zu verwerten sind. Wir werden also vor allem an den Stellen nach dem Erreger zu suchen haben, wo wir lymphocytäre Infiltrate in den adventitiellen Gefäßscheiden vorfinden. Dies ist nun am Rand vieler Entmarkungsherde der Fall, wobei die Infiltratbildung auch die Herdgrenzen ins gesunde Gewebe hinein überschreitet. Wir würden aber fehlgehen, wenn wir etwa die *Stärke* der Infiltratbildung mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit des Erregernachweises gleichsetzen wollten.

Die einzelnen Stufen des Markscheidenzerfalls weisen bei der multiplen Sklerose ganz gewiß auf zeitlich differente Phasen des Abbauprozesses hin. Aber auch hierin können wir keinerlei Hilfsmittel für den Erregernachweis sehen. Selbst da, wo die sudanophile Phase des lipoiden Abbaus noch nicht in die Erscheinung getreten ist, wo die aus dem Verband losgelösten, noch nicht cellulär aufgenommenen Markscheidenbrocken bei Markscheidenfärbung einen grauen Ton aufweisen und im Scharlachpräparat blaßrosa gefärbt sind, wo also der lipoide Abbau zweifellos noch recht frisch ist, werden wir häufig vergeblich nach extracellulären Erregerformen suchen.

Aus unseren histologischen Beobachtungen dürfen wir ferner schließen, daß die dem gesunden Gewebe unmittelbar benachbarten Zonen der Herde häufig ein akuteres Stadium des Krankheitsvorgangs zeigen, solchen Stellen werden wir beim Erregernachweis erhöhte Aufmerksamkeit schenken müssen.

Ausschlaggebend ist aber das *Vorkommen der Silberzellen*, das sich nach unseren Feststellungen gerade an den Stellen akuter Gewebsprozesse findet. Wenn wir hier nochmals auf die Parallele zur progressiven Paralyse verweisen dürfen, so bedeuten bei dieser Erkrankung die Silberzellen ein Zeichen gesteigerten Erregeruntergangs. An solchen Stellen finden wir dann, wenn die Silberzellen noch fädige und wellige Erregerbruchstücke enthalten, gelegentlich auch extracelluläre Syphilisspirochäten; damit haben wir eine neue und besondere Signalisierung der Erregeranwesenheit gewonnen. Bei der multiplen Sklerose treffen wir wieder die gleichen Silberzellen und wir haben ja schon mehrfach darauf hingewiesen, daß diese Zellen, die mit dem intracellulären Abbau der Erreger beschäftigt sind, in Form von ausgesprochenen, im Parenchym verteilten Herdchen, außerdem aber auch im adventitiellen Lymphraum als Lymphocyten besonders gerne an der Herdgrenze zum gesunden Gewebe hin gelagert sind und als Zeichen akuter Vorgänge im Herd dienen können. *Wo wir viele Silberzellen adventitiell gelagert finden, wo diese Silberzellen in herdförmiger Anhäufung im Parenchym angeordnet daliegen und wo sie noch den frühen Typus mit welligem, fädigem, Ösen- und Ringform zeigenden argyrophilen Inhalt aufweisen und noch nicht den gleichmäßig granulierten, werden wir am meisten Aussicht haben, auch auf extracelluläre Erregerformen zu stoßen.* Dies gilt für den einzelnen Krankheitsfall überhaupt, wie für die einzelnen Herde. Hier haben wir also histologisch signalisierte Fundorte der Erreger vor uns.

b) *Wie müssen wir suchen? Kunstgriffe und Vorsichtsmaßregeln bei Anwendung der Versilberungsmethode.*

Gehirn und Rückenmark, das uns zur Bearbeitung übergeben wird, entstammt von Polysklerotikern mit sehr ungleicher Krankheitsdauer. Nachdem wir eine größere Anzahl von Gehirnen und Rückenmarken solcher Fälle gesammelt haben, empfiehlt es sich, die älteren Fälle liegen zu lassen und nur diejenigen mit kürzerer Dauer des Leidens in Angriff zu nehmen. Außerdem ist es geboten, Fälle mit wenigen, kleinen Herden beiseite zu legen und sich auf *herdreiche* Fälle zu beschränken. Bei denjenigen Krankheitsfällen, deren Tod in jüngerem Alter erfolgt ist, dürfte im allgemeinen die Krankheitsdauer kürzer sein als bei den in höherem Alter verstorbenen Kranken. So werden wir also an die Verwertung von Gehirn und Rückenmark in jugendlichem Alter verstorbener Kranker, deren Zentralnervensystem zahlreiche Herde aufweist, vorzugsweise herangehen. Bevor aber die anatomische Bearbeitung bei multipler Sklerose aufgenommen wird, sollte man sich — dies habe ich ja schon mehrfach betont — in Fällen von progressiver Paralyse auf die Technik des Schneidens und Färbens gründlich und sicher einarbeiten.

Wenn wir den Erregernachweis führen wollen, so müssen wir darauf bedacht sein, alle Verunreinigungen des Gewebes zu vermeiden. Das Sektionsmaterial, das wir zur Verfügung gestellt erhalten, enthält oft postmortale Verunreinigungen durch Einwanderungen saprophytärer Keime, ein Umstand, der sich nicht vermeiden läßt. Bei der weiteren Bearbeitung können wir dann besondere Vorsichtsmaßregeln einschalten, wenn wir nach gründlichster Formolhärtung des

Gehirns (dies ist sehr wichtig) dieses schneiden. Schon durch das mehrstündige Wässern des in Formol gehärteten Gewebblockes in fließendem Wasser vor dem Schneiden könnten bakterielle Verunreinigungen entstehen. Nach unserer Erfahrung ist dies nicht der Fall. Wesentlich ist allerdings, daß das Wässern mit gutem Leitungswasser erfolgt. Wir haben, um alle Verunreinigungen durch Keime auszuschließen, unser Leitungswasser gelegentlich durch Seitz-Entkeimungsfiler geschickt, allerdings, ohne daß ein Unterschied gegenüber den ohne diese Vorsichtsmaßregel gewässerten Blöcken erkennbar geworden wäre. Die obersten Schnitte, die beim Schneiden des gefrorenen Blockes abfallen, verwenden wir nicht, weil Verunreinigungen durch Keime, die aus der Luft auf den Block gekommen sind, stören könnten. Die Schnitte werden mit peinlichst gereinigtem Finger in eine jedesmal wieder zugedeckte Schale mit bidestilliertem Wasser gebracht. Die Schalen müssen vorher sehr gut gereinigt sein (wir machen dies mit Josefpapier oder besser noch mit einem Leder) und mit bidestilliertem Wasser vor der Benützung ausgespült werden. Nach Abschluß des Schneidens, das ohne Unterbrechung möglichst in einem Zuge vor sich gehen soll, kommen die Schnitte aus dem doppelt destilliertem Wasser in eine peinlichst gereinigte und immer nur für diesen Zweck gebrauchte gedeckte Glasschale mit 96⁰/₀igem Alkohol und bleiben darin bis zur weiteren Behandlung mit dem Versilberungsverfahren. Gewöhnlich lassen wir die Schnitte $\frac{1}{2}$ bis mehrere Stunden (keinesfalls länger als 10—12) in dieser Schale, weil wir die Erfahrung gemacht haben, daß die Darstellung der Silberzellen und extracellulären Erreger nicht notleidet, während die störende Mitfärbung von Gewebbestandteilen damit sich eher vermeiden läßt. Allerdings ist bei zu langem Verweilen in Alkohol auch die Argyrophilie der parasitären Teile etwas abgeschwächt. Nach meinem Versilberungsverfahren müssen die Schnitte bei der nächsten Prozedur in alkoholisches Uran kommen. Um zu vermeiden, daß etwas von der alkoholischen Uranlösung in die Schale mit den Schnitten kommt, werden die der Färbung zu unterwerfenden Schnitte in eine weitere Schale mit 96⁰/₀igem Alkohol gebracht, während der Rest der Schnitte in der ursprünglichen Alkoholschale aufbewahrt wird. Gerade bei den umfangreichen, 60 μ dicken Schnitten würde ja durch den recht großen Glasspatel, wenn er erst einmal in der alkoholischen Uranlösung war, beim wiederholten Auffassen der Schnitte auch etwas Uran in die ursprüngliche Alkoholschale, in der sich die weiter aufzubewahrenden Schnitte befinden, geraten. Einfaches Waschen des Spatels in Alkohol mag vielleicht genügen, jedoch scheint mir die Zwischenschaltung einer weiteren Alkoholschale sicherer.

Die Glasspatel und Glasschalen müssen sorgfältigst gereinigt sein, wir haben ja hierauf bei der Darstellung des Verfahrens schon hingewiesen.

Beim Schneiden der Schnitte muß möglichst vermieden werden, daß durch das Schneiden abgelöste kleine Teilchen in das bidestillierte Wasser kommen. Handelt es sich um schwer zu schneidende, leicht zerfallende Blöcke, so ist die Verwendung mehrerer Schalen mit bidestilliertem Wasser notwendig.

Die Zeit der Einwirkung des Urans schwankt etwas. Wir verwenden die 1⁰/₀ige alkoholische Uranlösung 1—3 Minuten lang, manchmal auch etwas kürzer ($\frac{1}{2}$ Minute), je nach der Eigenart des Blockes, um die Ansilberung von Achsenzylindern auszuschließen. Die Silberfibrillen des Gefäßbindegewebes erweisen sich, wenn eine Wucherung desselben eingetreten ist, auch bei längerer

Uranisierung immer noch als recht kräftig argyrophil. Es empfiehlt sich trotzdem nicht, die Uranzeit zu lange auszudehnen, da damit auch die Versilberung der gewebefremden Bestandteile notleidet. Größere Schnitte verlangen mehr Uranzeit als kleinere (vom Rückenmark z. B.). Unbedingt sollte zunächst bei progressiver Paralyse die Methode erlernt und erst nach völliger Beherrschung des Verfahrens an die Bearbeitung der Fälle von multipler Sklerose herangegangen werden.

Mit dem CHRISTELLERSchen Gefrierschnittverfahren lassen sich auch von großen Blöcken 60- μ -Schnitte in lückenloser Serie herstellen. Wir können dann aufeinanderfolgende Schnitte in verschiedene Schalen bringen und beliebigen Farbprozeduren unterwerfen. Auf diese Weise bekommen wir einen vorzüglichen Überblick über die Zusammenhänge zwischen Gewebsveränderungen, der intracellulären Verarbeitung der Erreger, ihren Abbaustoffen und ihrer extracellulären Lagerung. Wesentlich ist, daß wir bei multipler Sklerose vielleicht mit nur ganz vereinzelt Erregerexemplaren rechnen und deshalb von jedem Block eine große Reihe aufeinanderfolgender Schnitte machen müssen. Wir legen in 6—7 oder noch mehr verschiedene Schalen die einzelnen Schnitte der Reihe nach so ein, daß in der ersten Schale außer dem 1. Schnitt der 8., der 15., der 22. usw. sich befinden und in den anderen Schalen die Schnitte der entsprechenden arithmetischen Reihe. Veränderungen des Rindenbandes, der Gefäßversorgung usw. erlauben es dann gewöhnlich außerordentlich leicht, nach Fertigstellung der ganzen Serie diese vollkommen zu rekonstruieren und da, wo wir eine besonders wichtige Stelle gefunden haben, die unmittelbar benachbarten Schnitte der Serie durchzusehen. So lassen sich aus einer Serie von 80 und mehr Schnitten manchmal mehrere wertvolle Präparate gewinnen. Als sehr praktisch hat sich erwiesen, die Bearbeitung der ganz großen Hemisphärenschnitte nur in wenigen Exemplaren (2—3) vorzunehmen. Haben wir in den großen Schnitten eine durch besonders markante und starke Anhäufung der Silberzellen verdächtige Stelle nachgewiesen, so schneiden wir uns einen diese Stellen enthaltenden Teilblock aus der nach dem Schneiden in Formol zurückverbrachten Gewebsscheibe aus und bearbeiten derartige kleinere Teilblöcke in genau derselben Weise. Manchmal haben wir statt dessen auch mit der Schere die uns wichtig erscheinenden Stellen aus den großen *Schnitten* ausgeschnitten und für sich weiter behandelt. Dies empfiehlt sich aber deshalb weniger, weil eine solche Prozedur an den Schnitten sie mit Metallen in Berührung bringt und außerdem zu Verunreinigungen Anlaß gibt. Wenn wir bedenken, daß die großen dünnen Deckgläser, die zur Betrachtung der Präparate mit starker Vergrößerung verlangt werden müssen, außerordentlich teuer sind und daß ausgedehnte Serien *großer* Hemisphärenschnitte neben der Verteuerung durch die großen Deckgläser auch sehr viel Raum und große Mappen für die Aufbewahrung beanspruchen, so werden wir bei unseren finanziell ungemein beschränkten Verhältnissen die Methode der Teilblockausschneidung aus großen Gehirnscheiben, in denen wir durch Fertigstellung weniger ganz großer Präparate die besonders ergiebigen Stellen festgestellt haben, bevorzugen. Auch ist ja das Durchsuchen der großen Schnitte unhandlich und erfordert ziemliche Geschicklichkeit. Wir benützen zwar gerne das von Leitz konstruierte große Gehirnmikroskop (Katalogliste Nr. 51, S. 80, Cerut) für die erste Durchmusterung der Schnitte, weil der große Objektisch dieses Mikroskops uns die Führung der

umfangreichen Tragglasfläche sehr erleichtert, notwendig ist aber ein solches Mikroskop nicht.

Wir betrachten die versilberten Schnitte zunächst mit einer Optik, die uns eine gute Übersicht über die Herdstellen gibt. Die Silberzellen fallen in den adventitiellen Lymphräumen und als Herdchen im Parenchym häufig schon bei schwacher Vergrößerung auf, etwa mit Objektiv B von Zeiß und Kompensationsokular $5 \times$ oder $7 \times$ (Zeiß) oder mit dem Leitzschen achromatischen Objektiv 3 und periplanatischem Okular 3 oder 6. Man studiere zunächst die Verteilung der Silberzellen bei *progressiver Paralyse* und gehe erst dann dazu über, die Silberzellen bei multipler Sklerose aufzusuchen. Wenn Silberzellen gefunden worden sind, stelle man mit stärkerer Vergrößerung *den Typus* dieser Zellen fest. Haben die Silberzellen keinen welligen und fädigen argyrophilen Inhalt mehr, zeigen sie vielmehr den späteren Typus der annähernd gleichmäßig verteilten argyrophilen Körnelung, so unterläßt man zweckmäßig weiteres Suchen nach extracellulären Erregern an solchen Stellen, denn hier ist offenbar der intracelluläre Abbau schon sehr weit vorgeschritten und die Aussichten für die Auffindung extracellulärer Gebilde sind gering. Man versäume in keinem Fall, die adventitiellen Lymphräume genau durchzumustern, denn hier ist eine Vorzugsstelle wellig-fädiger argyrophiler Bruchstücke der Erreger innerhalb von Silberzellen (Lymphocyten) und deshalb bietet sich auch hier eine günstige Chance für die Auffindung extracellulärer Erregerformen. Zu suchen ist also zunächst nach Silberzellen, dann stelle man den Typus dieser Zellen fest: ist das frische Stadium des intracellulären Erregerabbaus in den Silberzellen angetroffen worden, so suche man nach extracellulären Gebilden weiter.

Anfängliche Mißerfolge sollten nicht abschrecken, man bedenke, daß die Auffindung der Silberzellen leicht ist, der Nachweis der extracellulären Erreger dagegen schwierig und mühsam. Man suche hartnäckig und emsig und gebe, wenn man durch Vorhandensein der Silberzellen vom frischen Typus verdächtig erscheinende Stellen gefunden hat, die mikroskopische Durchforschung nicht auf. Wenn ein Fachgenosse behauptet, er habe in $1\frac{1}{2}$ Monaten 4 Fälle von multipler Sklerose mit negativem Erfolg durchsucht, so ist dies nicht verwunderlich. Wenn er aber auf Grund eines solchen negativen Ergebnisses ein ablehnendes Urteil fällt, so beweist dies eine außerordentliche Voreiligkeit und einen völligen Mangel des Verständnisses für die Schwierigkeiten und Mühseligkeiten des Suchens¹.

Sehr viel hängt auch davon ab, daß wir aufhören zu suchen, wenn das Auge zu ermüden anfängt. Es ist ratsam, nicht zu lange zu mikroskopieren. Selbstverständlich ist die Ermüdbarkeit individuellen Bedingungen unterworfen, ich empfehle auf keinen Fall, länger als 2—3 Stunden in *einer* Sitzung am Mikroskop zu arbeiten.

c) *Was müssen wir suchen? Über das Aussehen des Erregers und sein Verhalten im Gewebe.*

Wenn wir es uns zum Grundsatz machen, nur *in solchen Fällen* und *an solchen Stellen* nach extracellulär liegenden Erregern zu suchen, wo wir gehäuft und in Herdform angeordnet Silberzellen vom frühen Typus mit Kügelchen, Ösen und wellig-fädigem argyrophilem Inhalt gefunden haben, werden wir nach einiger

¹ Dtsch. Z. Nervenheilk. 107, 120 (1928).

Zeit intensiver Nachforschung zum Ziele kommen. Es empfiehlt sich dabei, nicht im Zentrum der parenchymatösen Silberzellenherde zu suchen, sondern an ihrer Peripherie und in deren Nachbarschaft nach außen vom Silberzellenherd. Besonders an den Grenzen eines Entmarkungsherdens zum markscheidenintakten Gewebe müssen wir die äußere Umgebung von Silberzellenherdchen durchmustern. Man vergesse nicht, auch die adventitiellen Lymphräume genau durchzusehen. Auf Rückenmarkslängsschnitten beachte man besonders die der äußeren Herdbegrenzung benachbarten, *oberflächennahen* adventitiellen Lymphräume. Dann werden wir wenn auch nicht häufig extracelluläre Gebilde und alle Übergänge von solchen zu Silberzellen finden.

Die *Urgestalt der Erreger* ist am versilberten Schnitt keineswegs leicht festzustellen und zwar aus verschiedenen Gründen: erstens einmal ist jedes Versilberungsverfahren für die Darstellung feinsten morphologischer Strukturen parasitärer Gebilde fast zu grob; ein anderes Darstellungsverfahren steht uns aber nicht zur Verfügung. Die Versilberung führt ja zur Anreicherung feinsten Silberteilchen gerade auch an den freien Oberflächen eines Gebildes und verzerrt damit etwas die ursprüngliche Gestalt desselben. Zweitens aber neigt der Erreger offenbar schon extracellulär in den befallenen Wirtsgeweben zur Degeneration. Während der Untergangsphasen kommt es aber zu wesentlichen Abweichungen von der lebenskräftigen Urform. Wir müssen also die Urform durch Vergleich möglichst vieler extracellulärer Erregerformen in möglichst vielen einzelnen Fällen aus der Polymorphie des Gebotenen herausfinden.

Bei der Durchsicht einer großen Zahl von Präparaten fanden sich in der weiteren Umgebung von starken Silberzellenherdchen und in den infiltrierten adventitiellen Lymphräumen neben Übergangsformen zu Silberzellen und anscheinend schon angekränkelten oder im Untergang begriffenen extracellulären Parasiten die am besten erhaltenen Erreger. In einigen Fällen schien der adventitielle Lymphraum noch völlig oder nahezu unbeschädigte Erregerformen zu beherbergen, während die übrige Umgebung schon mit Degenerationsprodukten des Parasiten und Silberzellen überschwemmt war.

Wie sieht die *Urform* aus? Eine Beantwortung dieser Frage ist äußerst schwierig. Wir können ja die in den Silberzellen gefundenen fädigen argyrophilen Inhalte wegen ihrer erheblichen morphologischen Abweichung von der Urform zur Feststellung derselben nicht heranziehen. Aber abgesehen davon hat uns die Durchsicht vieler Fälle und vieler Schnitte gezeigt, daß es auch eine *extracelluläre* Degenerationsform der Parasiten gibt. So dürfen wir eigentlich nur mit Zufallsbefunden bei der Feststellung der *Urform* der Erreger rechnen. Wir möchten als Urform denjenigen morphologischen Typus ansehen, der uns den Parasiten noch in voller biologischer Aktivität vergegenwärtigt. Dieser Typus ist selbstverständlich selten und wir müssen sehr, sehr lange suchen, bis wir ihn finden. Ich gebe in den nebenstehenden Abb. 62 und 63 ein Exemplar der Urform wieder, wie ich es neben noch anderen im lymphocytär infiltrierten adventitiellen Lymphraum eines Rückenmarkgefäßes gefunden habe (Fall BRACK, s. S. 443). Es handelt sich dabei um eine gewöhnlich ziemlich kurze *Spirochäte* von 2—8 oder 10 μ Gesamtlänge. Größere Exemplare weisen 5—6 annähernd gleichmäßige Windungen auf; kleinere Exemplare haben selbstverständlich weniger Windungen, etwa 2, und diese sind dann etwas flacher geschwungen. An den größeren, 5—6 Windungen tragenden Exemplaren ist

die erste Windung oft etwas größer, so daß man von einem Haken sprechen könnte. Die Tiefe der Windungstäler ist nicht eckig, wie bei den Leptospiren, sondern rund wie bei den Treponemen. Die Windungen sind, wie schon betont, annähernd gleichmäßig und im allgemeinen nicht so tief wie bei den Syphilis-

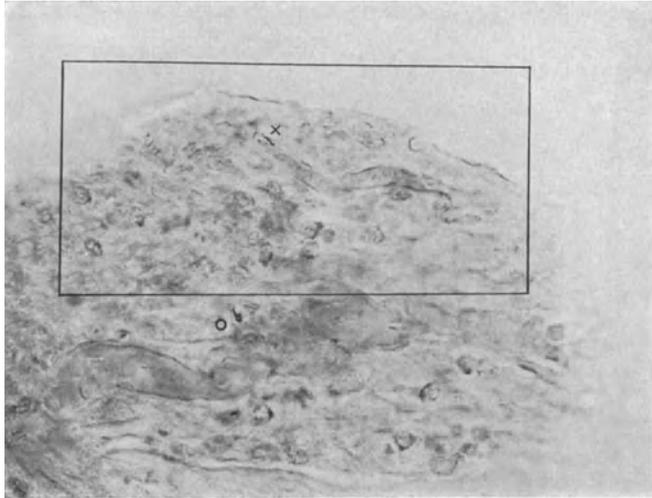


Abb. 62.

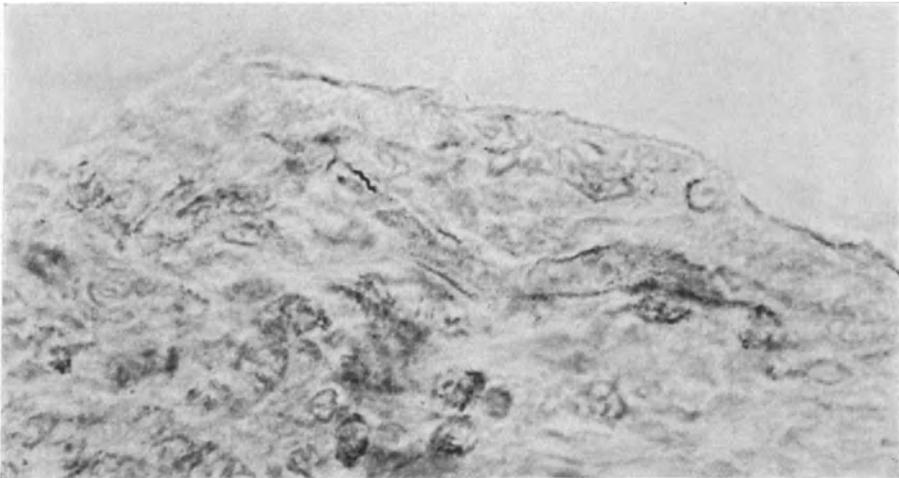


Abb. 63.

Abb. 62 und 63. Multiple Sklerose. Fall BRACK. Gefrierschnittversilberungsmethode. Lymphocytär infiltrierter adventitieller Lymphraum eines Blutgefäßes des Rückenmarks, in dem eine Capillarschlinge getroffen ist. An der mit o gekennzeichneten Stelle liegt ein degenerierendes Erregerexemplar, an der mit x markierten Stelle liegt eine noch deutlich erkennbare Spirochätenurform, die in Abb. 63 stärker vergrößert dargestellt ist.

(Vergr. von Abb. 62: Obj. Immersion $\frac{1}{2}$, Ok. $7\times$, Balganzug 42 cm; Abb. 63: Apoch. 120, Ok. $7\times$, Balganzug 40 cm.)

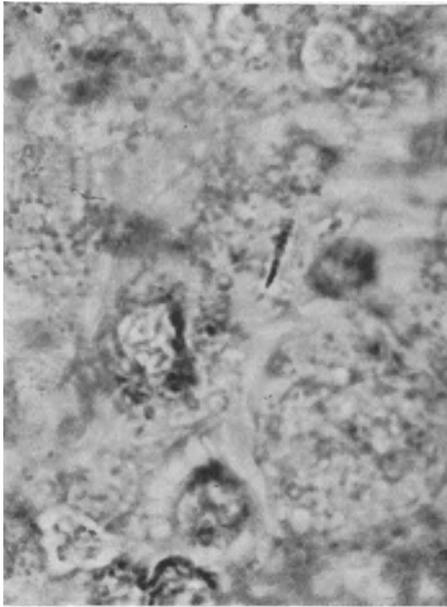


Abb. 64. Multiple Sklerose. Fall BRACK. Gefrierschnittversilberungsmethode. Spitze Spirochätennadel extracellulär im infiltrierten adventitiellen Lymphraum liegend. An dem unteren Teil der Nadel sind noch feinste Windungen erkennbar. (Obj. Apoch. 120, Ok. 7 \times , Balgauszug 42 cm.)

spirochäten, sondern flacher. Im Verlauf der Schraube findet sich gelegentlich eine Öse oder ein Knopf, gewöhnlich der Tiefe eines Windungstales entsprechend. Hier ist dann auch die Bogenform der Windung nicht mehr so genau abgezeichnet, sondern es kommt zur Ausbildung eines Dreiecks mit geraden oder sogar nach innen eingebuchteten Schenkeln. Ein Ende scheint sich manchmal zu verjüngen und in eine feine Spitze auszulaufen.

Im Vergleich mit solchen dem aktiven Urtypus entsprechenden seltenen Exemplaren finden sich die *extracellulären Degenerationsformen* wesentlich häufiger. Solche Exemplare liegen dann oft nicht einzeln, sondern gehäuft aber noch völlig extracellulär. Es sind gerade gestreckte, starre, ziemlich spitzige, glatte, tiefschwarz gefärbte, strichartige, an beiden Enden scharf abgesetzte, in sich vollkommen isolierte Gebilde. Bei sehr starker

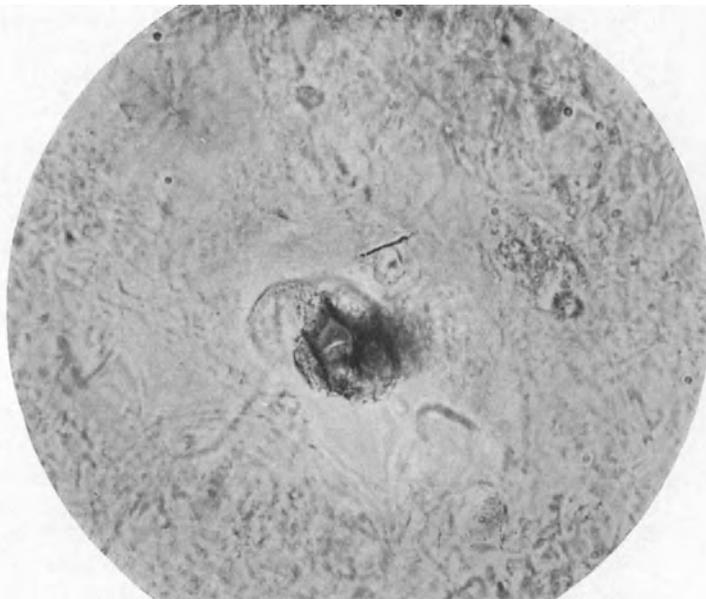


Abb. 65. Multiple Sklerose. Fall BRACK. Gefrierschnittversilberungsmethode. Nach oben von dem Capillarquerschnitt liegt die offenbar schon intracellulär aufgenommene noch verhältnismäßig gut erhaltene Spirochätennadel. (Obj. Apoch. 120, Ok. 15 \times , Balgauszug 14 cm.)

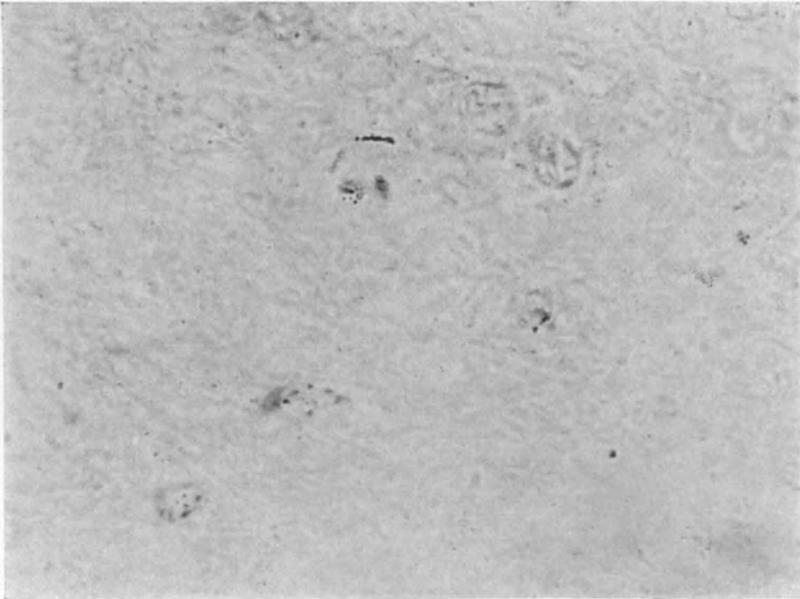


Abb. 66.

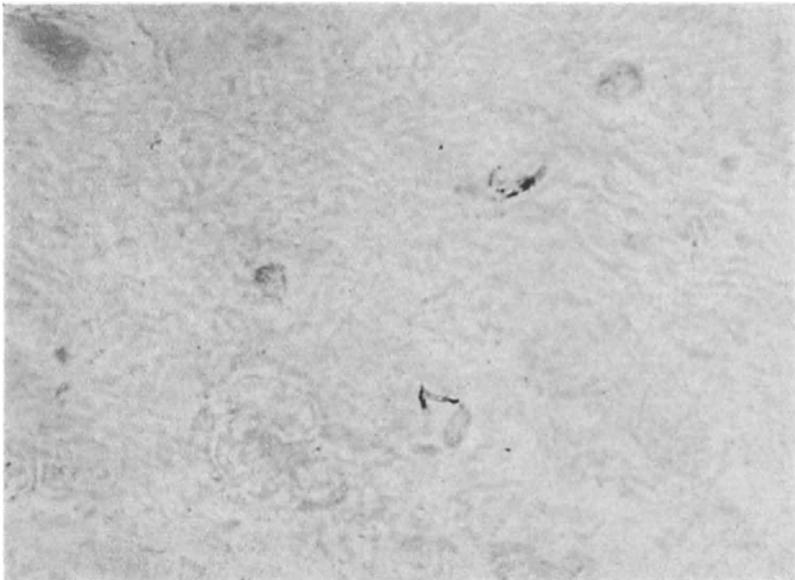


Abb. 67.

Abb. 66 und 67. Multiple Sklerose. Fall BRACK. Gefrierschnittversilberungsmethode. Extracelluläre Degenerationsformen des Parasiten. An dem Exemplar der unteren Abbildung ist der mittlere Teil nicht scharf abgebildet, da er in einer anderen optischen Ebene liegt, der linke Teil verläuft infolge Abknickung in spitzem Winkel zu dem seitlich verlaufenden Ast.
(Obj. Apoch. 120, Ok. 7 ×, Balganzug 41 cm.)

Vergrößerung waren nicht immer, aber doch gelegentlich feinste, zierlichste Windungen sichtbar. Die Windungen sind gleichgerichtet, von ziemlich gleicher Tiefe, an der Grenze der mikroskopischen Sichtbarkeit, im ganzen sind es etwa 8—10 Windungen bei größeren und 3—4 bei kleineren Exemplaren. Manchmal sind die Windungen auch insofern ungleich, als an den Enden die feinsten kaum mehr erkennbaren Windungen erscheinen, in der Mitte dagegen Windungen von erheblicherer Tiefe. Die mikrophotographische Darstellung der Windungen ist wegen ihrer Kleinheit und Zierlichkeit außerordentlich schwierig. Die Länge derartiger Einzelexemplare ist verschieden; es finden sich ganz kleine bis zu größeren Exemplaren, Gesamtlängen von einigen bis 10 μ werden nicht überschritten (Abb. 64).

Manchmal fand sich in nächster Nähe des adventitiellen Lymphraumes eine zwar schon offenbar von einer Zelle aufgenommene, aber in ihrer ursprünglichen Gestalt noch außerordentlich gut erhaltene Erregerform (Abb. 65). An ihr treten die allerfeinsten Windungen kaum mehr zu Tage, dagegen gröbere, eher der Urform zukommende, aber viel flachere Windungen und der gerne an einem Ende sich vorfindende plumpe Windungshaken. Auch hier ist die Gesamtform auffallend starr. Die groben Windungen, die bei den starren Formen fehlen, treten häufig nur an längeren Exemplaren auf, dann ist gewöhnlich das ganze Gebilde dicker und zeigt keine feinsten gleichmäßigen Windungen mehr. Durchaus gleichartige Exemplare konnten in weiteren Serienschnitten desselben Blockes nachgewiesen werden (Abb. 66 und 67).

Die Urform des Erregers ist nicht häufig, man muß sehr nach ihr suchen und man wird nur in solchen Fällen einen Erfolg haben können, in denen der besonders geformte argyrophile Inhalt der Silberzellen anzeigt, daß es sich um eine erst kurze Zeit zurückliegende Aufnahme von Erregerbestandteilen in die Zellen gehandelt hat.

Bis jetzt habe ich in 7 von den im ganzen untersuchten 28 Fällen von multipler Sklerose extracelluläre Urformen der Erreger gefunden, in einigen Fällen nur einzelne spärliche, in zwei Fällen dagegen häufiger. Auch in den beiden Fällen, in denen die Erreger häufiger vorkamen, war ihr Nachweis nicht leicht, nie fand sich in einem einzigen Immersions Gesichtsfeld eine *große* Zahl von wohl erhaltenen Krankheitserregern und wenn wir sie in einem Schnittpräparat nachgewiesen hatten, waren sie oft im unmittelbar darauffolgenden Serienschnitt nicht mehr vorhanden. Auch die dem Fundort benachbarten Stellen eines und desselben Präparats müssen nicht immer die Urformen aufweisen. Immerhin wird man beim Nachsuchen diejenigen Serienschnitte besonders intensiv durchsuchen, in denen bereits Urformen der Erreger aufgefunden worden sind und hier wird man vor allem auch auf die den Fundorten benachbarten Stellen zu achten haben. Bisher habe ich Urformen der Erreger, abgesehen von subependymal gelegenen Entmarkungsherden, in solchen des Thalamus opticus, Gyrus hippocampi, in Herden der Markzungen von Hirnrindenzwischenwindungen und des subcorticalen Markes sowie in Rückenmarksherden nachweisen können. Nach der ganzen Gestalt der Urformen können wir den Erreger keiner anderen Klasse von Mikroorganismen zuteilen, als der der *Spirochäten*. Um welche Unterart dieser Mikrobenklasse es sich dabei handelt, ob der gefundene Erreger mehr dem Treponemen- oder Leptospirentypus gleicht oder ob er einer ganz anderen Spirochätengruppe zuzurechnen ist, kann ich auf Grund der

bisher mit dem Versilberungsverfahren erzielten Feststellungen nicht entscheiden. Wenn wir überhaupt an Klassifikationsfragen herangehen wollen, so müßten wir von der Ordnung bisher bekannten Spirochätenarten ausgehen. Hier herrscht nun noch ein erheblicher Meinungsstreit, weil wir eben über die Biologie und Morphologie vor allem der pathogenen Spirochätenarten sehr wenig wissen. So werden auch in unserem Fall erst experimentelle und kulturelle

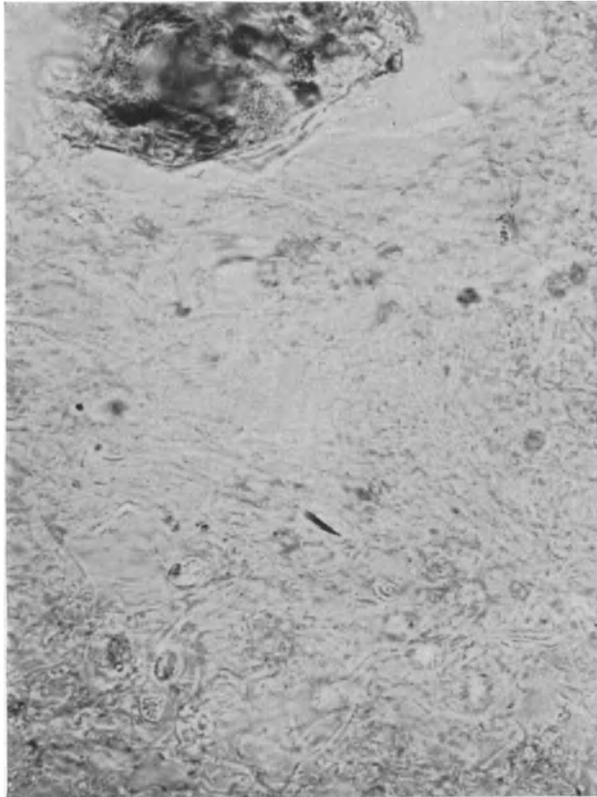


Abb. 68. Multiple Sklerose. Fall BRACK. Gefrierschnittversilberungsmethode. Extracelluläres agglomeriertes Spirochätenbüschel von nadelförmigem Typus, etwas unterhalb der Mitte der Abbildung. (Obj. Apoch. 120, Ok. 5 ×, Balganzug 32 cm.)

Erfahrungen eine sichere Entscheidung möglich machen. Daß es sich aber bei dem entdeckten Parasiten um eine *Spirochätenart* handelt, daran kann nicht gezweifelt werden, denn nicht nur die Urform selbst, sondern auch die ganze Art des Unterganges der Erreger und ihre Verarbeitung innerhalb von Zellen ähnelt so sehr der nur von den Spirochäten her bekannten Erscheinungsweise, daß auch hieraus die Berechtigung abgeleitet werden darf, den Erreger als eine Spirochäte anzusehen. Ich nenne den Erreger: *Spirochaeta myelophthora* (d. h. die markzerstörende).

Aus unseren *morphologischen* Beobachtungen etwas über das *biologische Verhalten* der Erreger im Gewebe des Zentralnervensystems zu erschließen, ist eigentlich unstatthaft. Biologische Funktionen sind ja morphologisch nur *dann*

signalisiert, wenn sie mit einer Veränderung der Form einhergehen. Bei den meisten Spirochätenarten haben wir den biologischen Vorgang der Agglomeration kennen gelernt und bei vielen Spirochätenkrankheiten auch Spirochätenagglomerationen im Gewebe nachweisen können. Wir haben in früheren Ausführungen bei der aichmomorphen Degeneration der Pallidae im Gehirn des Paralytikers auf die eigenartige Agglomeration in Nadelbüscheln hinweisen können. Finden wir etwas ähnliches auch bei der multiplen Sklerose? Dies ist nun tatsächlich so.

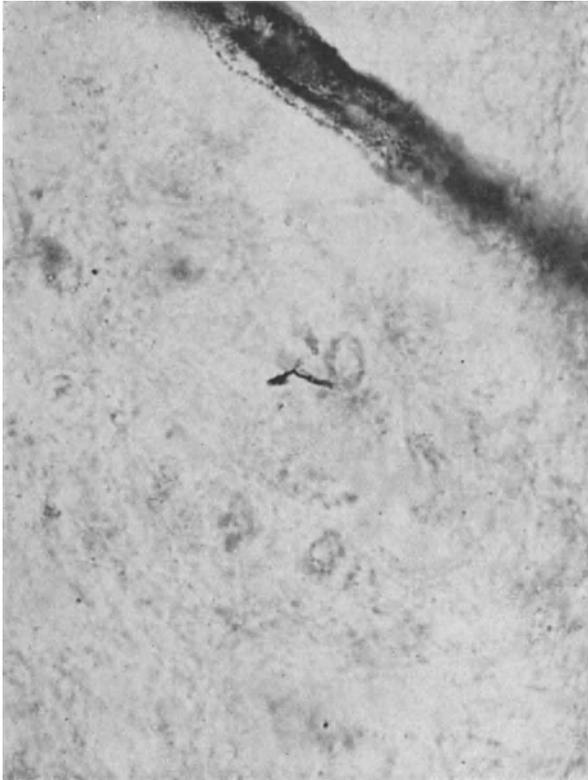


Abb. 69.

Wenn wir sehr viel Präparate durchsehen, stoßen wir gelegentlich auf eigenartige Verknüpfungen von zwei oder mehreren stark silbergeschwärzten einzelnen Spirochäten. Solche Verknüpfungen offenbar vieler Einzelexemplare führen zu richtigen *Spirochätenbüscheln*. Häufig ist an der einen Spitze eines derartigen Büschels ein noch engerer Zusammentritt der einzelnen Exemplare erfolgt, dieses Ende verläuft in eine einzige scharfe Spitze aus, während am anderen Ende die zunächst kaum mehr isoliert dargestellten einzelnen Spirochäten büschelförmig auseinandertreten (Abb. 68). Ein andermal kommt es zu einer Kreuzung zweier oder mehrerer Exemplare annähernd in der Mitte derselben, so daß das ganze Gebilde wie ein Kreuz oder wie ein Multiplikationszeichen geformt ist. Hin und wieder bildet sich beim Zusammentritt vieler

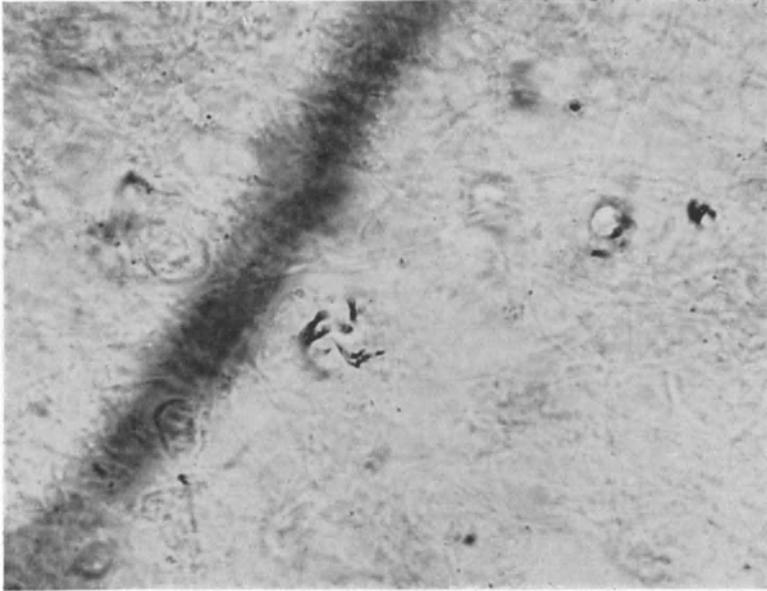


Abb. 70.

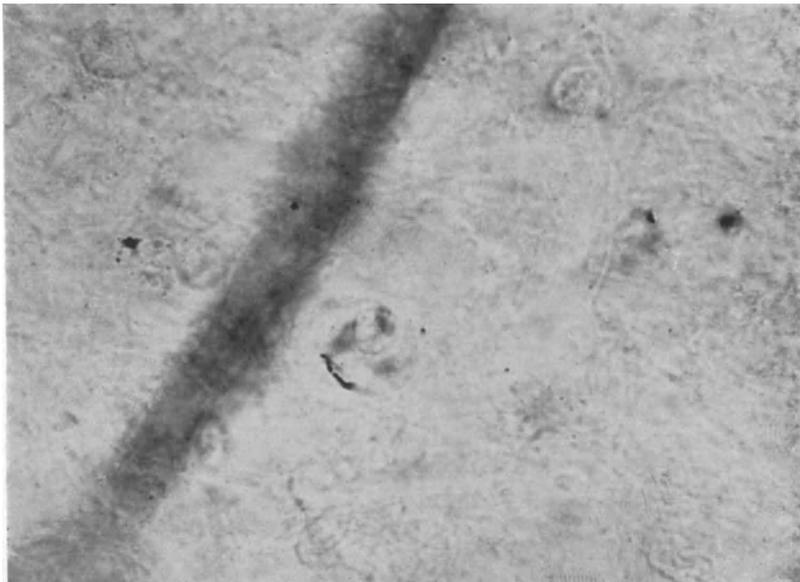


Abb. 71.

Abb. 69–71. Multiple Sklerose. Fall BRACK. Gefrierschnittversilberungsmethode. Intracellulär verarbeitete Spirochätenagglomerationen. In Abb. 69 sind im optischen Querschnitt nur zwei der vielen einzelnen Exemplare getroffen, Abb. 70 und 71 stellt zwei nahe aufeinanderfolgende optische Ebenen derselben Stelle dar. Im unteren Bild erkennt man den Zellkern und nicht weit von ihm abliegend eine schon im Abbau befindliche Spirochätenform, im oberen Bild eine ganze Reihe agglomerierender anderer Spirochäten. (Obj. Apoch. 120, Ok. 7×, Balgauszug 41 cm.)

Einzelexemplare eine Form, die dem Haarteil eines Pinsels ähnlich sieht. Am häufigsten ist jedoch der fast parallele Verlauf der gebündelten Einzelexemplare des Erregers mit Zusammenschluß in eine feine Spitze an einem oder beiden Enden. Solchen Agglomerationsgebilden gegenüber spielen celluläre Angriffsneigungen häufig noch keine Rolle. Die Spirochätenbüschel liegen extracellulär, frei im Parenchym, ohne irgendeine erkennbare Beziehung zu Zellkernen oder plasmatischen Gliawucherungen, häufig finden wir sie auch im adventitiellen Lymphraum ohne Einschluß in Zellen vor. Manchmal treffen wir auch die Spirochätenagglomerationen bereits intracellulär an (Abb. 69—71). Wahrscheinlich handelt es sich bei diesen Agglomerationen schon um den Untergang einleitende Vorstufen; wir dürfen dies um so eher annehmen, als ja die Spirochätenagglomeration gewöhnlich eine eigentümlich kritische Phase im Lebenszyklus der meisten Spirochätenarten bedeutet. Wir wissen allerdings noch viel zu wenig über diesen eigentümlichen Vorgang, als daß irgendwelche sonstigen Schlüsse sich ziehen ließen. Eines scheint mir aber sicher: Die Agglomeration findet nicht an wohl erhaltenen Urformen statt, wenigstens sehen wir *niemals* im Gewebe die typisch gewundenen Urformen in Agglomeration, sondern immer schließen sich *nur* die spitzen starren Nadelformen, die wir ja als biologisch im Sinne beginnender extracellulärer Degeneration veränderte Typen aufgefaßt haben, zur Agglomeration zusammen.

Agglomerierte Spirochäten in Form der Büschel finden sich gemischt mit einzelnen isoliert liegenden Nadeltypen und seltenen wohl erhaltenen in einem und demselben Schnitt. Daneben auch noch Silberzellen! Die Spirochätenbüschel sind häufiger als die erhaltenen Einzelexemplare, beide jedenfalls aber viel seltener als die Silberzellen. Wir dürfen vermuten, daß Agglomerationsneigung und Vorkommen erhaltener Erregerexemplare zusammengehören, wenigstens in *dem* Stadium, in dem die Untersuchung der Gehirne bisher stattfinden konnte. Wir sehen hierin zweifellos eine frühere Phase der Spirochätenwirksamkeit, die Anwesenheit von Silberzellen *allein* stellt sicher einen späteren Zeitpunkt dar.

Wie die Spirochäten in das Zentralnervensystem hineinkommen und wie sie in ihm sich weiter ausbreiten, habe ich bisher nicht feststellen können. Wir stehen hier ja noch ganz am Anfang der Forschung. Es scheint mir, wie wenn der adventitielle Lymphraum als präformierte Bahn für die Weiterwanderung der Parasiten nicht bedeutungslos wäre. Eines ist sicher: In *der* Stufe des polysklerotischen Prozesses, in der die Gehirne unserer Untersuchung zugänglich werden, finden wir gut erhaltene Erregerexemplare verhältnismäßig selten, öfter untergehende, wozu ich auch die agglomerierenden rechnen möchte, und als gewöhnlichen und häufigen Befund solche, die sich schon im Stadium der intracellulären Weiterverarbeitung innerhalb von Silberzellen befinden. Dies erschwert uns auch die Feststellung der ursprünglichen Gestalt des Erregers ganz besonders.

Worauf der Erregerzerfall beruht, können wir nicht sagen. Unsere therapeutischen Einwirkungen sind für den Zerfall wohl nicht verantwortlich zu machen, sondern eher immanente Abwehrreaktionen des Körpers und Vorgänge im Erreger selbst, d. h. in seinem Lebenszyklus begründete Erscheinungen.

Man könnte die eigenartige Büschelbildung der Erreger statt auf eine Agglomeration auf eine *Zerfaserung* eines einzigen Erregerindividuums in

mehrere parallel nebeneinander gelagerte Teilstücke zurückführen. Dem steht aber die Tatsache entgegen, daß ja nicht immer eine Büschelform der Erreger zum Vorschein kommt, sondern auch häufig sich überkreuzende, quer und schief zueinander stehende Einzelexemplare. Außerdem zeigt sich eine so frappante Ähnlichkeit mit der aichmomorphen, auf einer besonderen Agglomeration beruhenden Spirochätendegeneration bei den herdförmigen Markscheidendestruktionen im Hirn der Paralytiker, daß auch hieraus unsere Annahme eines Agglomerationsvorganges der Spirochaeta myelophthora im Zentralnervensystem des Polysklerotikers gerechtfertigt scheint.

Die bildliche Darstellung nicht nur der Windungen der Spirochaeta myelophthora, sondern eines ganzen Erregerexemplars ist mikrographisch sehr schwierig, weil die einzelnen Erreger in ihrer *ganzen* Länge gewöhnlich nicht mit der optischen Ebene, die zur Abbildung im Mikrophotogramm kommt, gleichgerichtet verlaufen. Die Parasiten stellen sich zum optischen Querschnitt quer oder schräg und deshalb ist es kaum möglich, den Gesamtverlauf des einzelnen Erregers photographisch in scharfer Einstellung zu erfassen. Dies trifft überdies auch für alle anderen Spirochätenarten und für viele parasitäre Mikroben zu. Deshalb kann nur derjenige, der Spirochätenmikrophotogramme zu lesen vermag, sich ein ungefähres Bild vom Aussehen und der Gestalt der Erreger aus den hier wiedergegebenen Mikrophotogrammen machen. Da die eigenen subjektiven Beobachtungen häufig nicht unvoreingenommen erfolgen können, habe ich die Präparate einer Reihe von Spirochätenkennern vorgelegt und mir von ihnen ihren optischen Eindruck und ihre Auffassung berichten lassen. An der Spirochätennatur der gezeigten Gebilde bestand kein Zweifel.

So ist also der Nachweis von Spirochäten neben dem ihrer Agglomerations- und extracellulären Zerfallsformen durch die Weiterverfolgung des intracellulären Verarbeitungsvorganges der Spirochätenzerfallsstoffe gelungen, und es wird nunmehr die Frage zu erörtern sein, ob diesem Nachweis bestimmter Mikroorganismen im Zentralnervensystem bei multipler Sklerose irgendeine Bedeutung zukommt.

8. Die ätiologische Bedeutung des Nachweises der Spirochaeta myelophthora und die Einwände dagegen.

Mit der Bezeichnung der Spirochäte als „Markzerstörerin“ haben wir bereits zum Ausdruck gebracht, daß wir in dieser Spirochäte die wesentliche Ursache der multiplen Sklerose sehen. Wir haben dies jetzt zu beweisen.

Wir halten uns zunächst die möglichen Einwände vor:

a) Könnten die gefundenen Gebilde nicht Kunstprodukte oder gewebeeigene Bestandteile des Zentralnervensystems und gar keine gewebefremden Parasiten sein?

Man hat mir den Einwand gemacht, bei den intracellulären argyrophilen Produkten, deren Anhäufung ich früher als Trümmerzonen und nunmehr als Silberzellenherdchen bezeichnet habe, könne es sich um Kunstprodukte handeln. Es sei doch denkbar, daß mit der Färbung, bei der das Gewebe wiederholt auf hohe Temperaturen erhitzt wird, gewisse und nur bei der multiplen Sklerose gebildete Stoffe ihren Chemismus ändern und argyrophil werden. Nun ist

dieser Einwand deshalb hinfällig, weil die Färbungen auch *ohne* jegliche Erhitzung vollzogen werden können, das Verfahren *mit* Erhitzung dient ja nur zu einer Reaktionsbeschleunigung der auch bei gewöhnlicher Zimmertemperatur vor sich gehenden chemischen Umsetzungen. Daß es sich um keine Kunstprodukte handeln kann, darauf weist ferner die eigentümliche morphologische ständig wiederkehrende Gleichartigkeit der intracellulären schwarz versilberten Stoffe hin, die mit den Abbaustoffen anderer Spirochäten die größte Ähnlichkeit haben. Wir müßten ja sonst auch alle Degenerationsprodukte von Spirochäten, die wir etwa von der progressiven Paralyse und von anderen Spirochätosen her kennen, als Kunstprodukte ansehen; eine solche Annahme widerspräche aber durchaus den Vorstellungen aller sachverständigen Spirochätenforscher.

Schon bei den Ausführungen über die Bedeutung der Silberzellen haben wir uns eingehend zu der Frage geäußert, ob nicht irgendwelche bindegewebigen oder Achsenzylinderbestandteile den argyrophilen Inhalt der Silberzellen bilden. Wir haben dies aus zahlreichen Gründen ablehnen müssen. Nunmehr könnte in ähnlicher Weise der Einwand gemacht werden, die spirochätenartigen, extracellulären argyrophilen Fäden, die wir als die Urform der Erreger ansehen, seien irgendwelche pathologisch veränderte oder gewucherte Achsenzylinder-, Glia-, oder Bindegewebsbestandteile. Daß es sich nicht um *Achsenzylinderteile* handelt, geht daraus hervor, daß die Spirochätenformen sich ja auch besonders gerne im adventitiellen Lymphraum nachweisen lassen. Im übrigen gelten hier dieselben Gegengründe, wie wir sie auch bezüglich des Silberzelleninhalts angeführt haben. Die gewucherten *Gitterfasern* des mesenchymalen Gewebes sind zwar manchmal ebenfalls nur auf eine kurze Strecke hin argyrophil darstellbar und endigen anscheinend frei im Gewebe. Solche kurzfädigen Gitterfäserchen finden sich, wenn sie vorkommen, immer in ungeheurer vermehrter Anzahl, nahe beieinander, manchmal auch in ausgesprochen netzartiger Verbindung, gewöhnlich auch vermischt mit langgestreckten Faserteilen und ohne irgendwelche Beziehung zu Silberzellen. Dabei ist die Art des kolloiden Silberkleides dieser ganz jungen Gitterfäserchen völlig verschieden von dem der extracellulären Spirochäten und der intracellulären Spirochätenbruchstücke mit ihrer tiefschwarzen Argyrophilie.

Eine Verwechslung von *Gliafasern* mit extracellulär liegenden Spirochäten kann deshalb nie vorkommen, weil sowohl die plasmatischen Ausläufer von Gliazellen, wie die faserigen Bestandteile des gliösen Gewebes bei meiner Versilberungsmethode sich *immer* ganz hellgelb darstellen und so unbedingt von der schwarzen Tönung der Spirochäten unterschieden werden können, ganz abgesehen von allen Verschiedenheiten der Größenordnung und der Verfolgbarkeit solcher langgestreckter gliöser Gebilde auf weite Strecken. Ich betone dies nochmals ausdrücklich gegenüber LÜTHY, der ein in einem Fall gefundenes „gewundenes Fädchen mit Öse“ abbildet und dabei von der Möglichkeit der Versilberung von Gliafasern spricht.

Mit Fug und Recht können wir daher die gefundenen extracellulären Formen als gewebtsfremd ansehen. Wenn sie aber Fremdkörper im Gewebe sind, so bleibt doch kaum etwas anderes übrig als die Annahme, daß es sich bei ihnen um parasitäre Elemente handelt.

b) Postmortal eingewanderter, intravital harmloser oder mit einem ultravisiblen Erreger symbiontisch in Zusammenhang stehender, an und für sich ätiologisch belangloser Parasit?

Könnten die gefundenen Mikroben *nach dem Tode* eingewanderte Keime sein, die mit dem eigentlichen Krankheitsprozeß der multiplen Sklerose gar nichts zu tun haben? Wenn dies der Fall wäre, so müßte immerhin die Tatsache als auffällig bezeichnet werden, daß in vielen anderen Gehirnen, bei denen die Bedingungen der Aufbewahrung der Leichen, der Sektion und der Verbringung in die Fixierungsflüssigkeit doch sicher nicht anders liegen, derartige Parasiten nicht enthalten sind. Auch ist in einem unserer positiven Fälle die Dauer zwischen Tod und Sektion so kurz gewesen (3 Stunden nach dem Tode), daß ein postmortales Einwandern von saprophytischen Keimen in irgendwie nennenswertem Maße nicht denkbar ist. Aber ganz abgesehen hiervon ist es doch äußerst unwahrscheinlich, daß Lymphocyten und Gliazellen postmortal noch die Fähigkeit hätten, Trümmer von Mikroben in sich aufzunehmen und zu verarbeiten. Ferner entspricht die Anordnung der gefundenen Parasiten ganz und gar nicht derjenigen bei einer postmortalen Einwanderung. Wir finden ja unsere Parasiten am Rande der Entmarkungsherde in der Nähe von Silberzellenherden, also mit deutlicher *Beziehung zu dem intravitalen, aktiven Krankheitsprozeß*. Auf der anderen Seite widerspricht es der Eigenart saprophytischer Keime, so rasch nach ihrer postmortalen Einwanderung zu zerfallen, daß nur noch einzelne Exemplare solcher Keime übrig bleiben. Wo Saprophyten in totes und faulendes Gewebe einwandern, sehen wir bald eine starke Vermehrung derselben und neben einer überwiegenden Mehrzahl wohlhaltener Keime nur wenige oder gar keine zerfallenen. Bei der multiplen Sklerose ist es aber wie bei der progressiven Paralyse gerade umgekehrt, hier treffen wir sehr viel zerfallene Parasiten und nur wenige gut erhaltene an und mit dem Zerfall findet noch eine weitergehende *intravitale* Verarbeitung durch körpereigene Zellen statt. So dürfen wir also den Einwand der postmortalen Einwanderung mit völliger Sicherheit als widerlegt ansehen und ihn ganz beiseite lassen.

Handelt es sich, so fragen wir weiter, bei dem aufgefundenen Keim zwar um keinen postmortal eingewanderten, aber vielleicht um einen intravital im Gewebe des Zentralnervensystems vorhandenen, an und für sich völlig harmlosen Bewohner des menschlichen Zentralnervensystems?

Hiegegen spricht die Tatsache, daß die Parasiten nur im kranken Gewebe oder in dessen nächster Nähe aufgefunden werden und daß sie in unmittelbarster Beziehung zu sichtbaren gegen sie gerichteten Gewebsreaktionen in Form der herdförmigen intraadventitiellen und parenchymatösen Silberzellenbildung stehen. Wir wissen sehr wohl, daß zu Lebzeiten des Menschen und Tiers in ihren Organen eine große Reihe harmloser Schmarotzer aus der Welt der Kleinlebewesen vorkommen und daß aufgefundene harmlose Keime fälschlich als Krankheitserreger auch beim Menschen angesehen wurden. Ich erinnere nur an die noch in letzter Zeit durch MANTEUFEL und HERZBERG geklärte Belanglosigkeit des *Bacillus hepatodystrophicans* für das Gelbfieber, das KUCZYNSKI auf die Infektion mit diesem Keim ursächlich zurückgeführt hatte. Im gesunden menschlichen Zentralnervensystem kennen wir allerdings keinerlei während des Lebens vorhandene apathogene Bakterien oder spirochätenähnliche Parasiten. Daß

das Vaccinevirus oder das Virus des gewöhnlichen Herpes sich im Zentralnervensystem des Menschen ohne weitere Schädigung des Gewebes aufhalten kann, ist möglich, vielleicht sogar wahrscheinlich, dies steht aber auf einem ganz anderen Blatt. Das Zentralnervensystem des gesunden Menschen stellt jedenfalls eine bakterienfreie und vor allem spirochätenlose Gewebsmasse dar und wir haben nicht den geringsten Grund zur Annahme, daß die bei multipler Sklerose von mir gefundenen Keime harmlose, mit der Krankheit in keiner Beziehung stehende Parasiten wären. Dabei soll keineswegs geleugnet werden, daß in anderen Organen des gesunden Menschen, z. B. in normalen menschlichen Lymphdrüsen apathogene Bakterien (*Bacterium lymphophilum*, BLOOMFIELD, TORREY 1916) vorkommen können. Für das Gehirn ist aber ein derartiger harmloser Mikroorganismus noch nie nachgewiesen worden. Die Annahme, daß es sich bei dem im Zentralnervensystem gefundenen Keim um einen harmlosen und schon beim gesunden Menschen vorhandenen Mikroorganismus handele, wird weiterhin durch zahlreiche Kontrolluntersuchungen gegenstandslos. Wir dürfen auch diesen Einwand als unberechtigt bei Seite legen.

Man könnte schließlich entgegenen, daß der aufgefundenen gewebefremde Parasit zwar mit der Krankheit als solcher wohl etwas zu tun habe, daß er aber nur in *Symbiose* mit einem anderen und zwar ultravisiblen Keim, der als eigentlicher Krankheitserreger aufzufassen sei, die Entstehung der multiplen Sklerose verursache. Damit würde die *Spirochaeta myelophtora* zu einem Symbionten des eigentlichen Krankheitserregers degradiert, etwa in ähnlicher Weise wie der *Bacillus suipestifer* nicht der Erreger der Schweinepest ist, sondern nur als Symbiont des ultravisiblen Krankheitserregers zu gelten hat (UHLENHUTH). Da aber unsere Kenntnis und der Nachweis der ultravisiblen Krankheitskeime überhaupt noch außerordentlich schwierig ist, so wird bei jeder durch einen sichtbaren Erreger erzeugten Krankheit eine solche Verknüpfung des bisher ätiologisch in Anspruch genommenen sichtbaren Erregers mit einem unsichtbaren oder in keiner Weise sichtbar zu machenden Keim als unwiderlegbare These aufgestellt werden können. Daß dies der Fall ist, zeigen uns manche modernen ätiologischen Hypothesen auf dem Syphilis- und Tuberkulosegebiet, bei Typhus (ALMQUIST), wo neben dem sichtbaren Virus unbewiesene ultravisible oder filtrierbare Formen allerdings desselben Krankheitserregers angenommen werden. Aber selbst wenn ein ultravisibles Virus *neben* dem sichtbar zu machenden bei der Entstehung der multiplen Sklerose die wesentlichere Rolle spielen würde, was ich nicht annehme, so müßte der Nachweis eines sichtbaren Parasiten bei multipler Sklerose und nur bei dieser trotzdem als wesentlicher Fortschritt gebucht werden, der unsere ganze Auffassung von der Pathogenese der multiplen Sklerose weitgehend zu fördern vermag.

c) Handelt es sich um Mikroben von Spirochätennatur oder um andere Keime? Handelt es sich vielleicht um modifizierte, irgendwie in ihrer Form abgeänderte Syphilisspirochäten?

Auf der Tagung der Gesellschaft Deutscher Nervenärzte im Jahre 1928 habe ich zum ersten Male vor einem größeren Kreis die bis damals nur in 3 Fällen gefundenen extracellulären Gebilde mikroskopisch demonstrieren können. In der Diskussion zu meinem Vortrag haben MARBURG und REDLICH auf Beziehungen der multiplen Sklerose zur kongenitalen Syphilis aufmerksam gemacht,

während NONNE auf Grund seiner langjährigen Erfahrung betonte, er habe niemals bei seinem großen Material gesehen, daß Tabiker oder Paralytiker Kinder mit echter multipler Sklerose hätten. MARBURG wies auf die Häufigkeit der Syphilis in der Ascendenz der Polysklerotiker und das Vorkommen von multipler Sklerose bei sicher syphilitisch Infizierten hin, wie dies E. POLLAK bereits gezeigt habe. Man könne einwenden, daß die von mir gezeigten Spirochäten nichts von der Spirochaeta pallida haben, aber wer wisse, wie das Silberreduktionsverfahren oft entstelle, der werde auch daran nichts absonderliches finden. REDLICH drückt sich vorsichtiger aus: Er habe die Frage der Beziehungen der multiplen Sklerose zur kongenitalen Syphilis kürzlich auf Grund charakteristischer Fälle, die er gesehen habe, freilich nur als Frage aufgeworfen. Ich selbst habe einen ätiologischen Zusammenhang zwischen kongenitaler Syphilis und multipler Sklerose abgelehnt und muß dies auf Grund meiner klinischen Erfahrungen auch weiterhin tun. Die größte Mehrzahl aller Fälle von multipler Sklerose hat weder selbst irgendwie und irgendwann mit einer syphilitischen Infektion zu tun gehabt, noch finden sich Anhaltspunkte dafür, daß bei einem der Eltern eine Syphilis vorgelegen hat. Immerhin muß ich die Denkmöglichkeit zugeben, es könne durch besondere uns nicht bekannte Umstände eine solche morphologische Veränderung des Ausgangsstammes einer Pallida resultieren, daß in den bei multipler Sklerose gefundenen Spirochäten eine besondere Varietät der Pallida zu sehen wäre. Allerdings wäre dies eine völlige Neuheit in der Biologie der Spirochäten überhaupt und auch aus anderen Gründen halte ich die Annahme eines Zusammenhangs mit der Syphilis für äußerst unwahrscheinlich, für so unwahrscheinlich, daß ich eine solche Annahme auch als Arbeitshypothese ablehnen möchte.

Aus der Tatsache, daß die in den Schnitten des kranken Gewebes bei multipler Sklerose von mir nachgewiesenen spirochätenartigen Gebilde sich immer nur ganz vereinzelt und offenbar sehr spärlich fanden, wird von einem Kritiker ein Gegengrund gegen die Beweiskraft des neuen Befundes abgeleitet. Denn aus der Biologie sonstiger Spirochäten sei bekannt, daß sie „fast immer in Schwärmen oder in Büscheln auftreten“. Gemeint ist offenbar damit neben dem massiven Auftreten auch die Agglomerationsneigung. Es ist nun völlig falsch, eine solche Erscheinungsweise der Spirochäten als generell anzusehen; die Agglomerationsphase stellt eine ganz bestimmte, offenbar recht kurz dauernde biologische Lebenserscheinung der Erreger dar. Das massive Auftreten der Spirochäten fehlt in *vielen*, ja in den allermeisten Fällen. Denken wir doch nur daran, daß ein so vielerfahrener und gründlicher Forscher wie JAHNEL noch ganz neuerdings wieder bei der progressiven Paralyse von großen zeitlichen Schwankungen der Anzahl der Spirochäten im Hirn zu Lebzeiten des Paralytikers spricht, indem „auf Perioden starker Vermehrung Phasen der Abnahme der Parasitenzahl“ folgen. In den spirochätenfreien oder richtiger gesagt spirochätenarmen Intervallen sei die Zahl der Spirochäten unter jene Grenze gesunken, oberhalb derer ein Nachweis mit Hilfe mikroskopischer Methoden noch möglich sei. Die Forderung, zu einem ausnahmslos positiven Spirochätennachweis bei allen floriden Paralysefällen zu gelangen, könne nur als Produkt einer unzumutbaren und unfruchtbaren Fragestellung angesehen werden.

Das *vereinzelte* und *spärliche* Vorkommen von extracellulär liegenden Spirochäten in den Geweben des Menschen ist überdies auch aus anderen Stadien

der Syphilis (Narben von Primäraffekten z. B.) wohl bekannt und der Gegenstand gegen die Spirochätennatur der von mir aufgefundenen Parasiten, daß Spirochäten fast immer in Schwärmen oder in Büscheln auftreten, beweist höchstens die mangelnde Erfahrung des Kritikers auf dem Gebiet der Spirochätenbiologie, sonst nichts. Endlich wird gegen die Spirochätenätiologie geltend gemacht, daß wir keine pathogenen Spirochäten kennen, die sich ausschließlich im Zentralnervensystem, d. h. im ektodermalen Gewebe verbreiten. Die multiple Sklerose sei aber eine Krankheit, die elektiv das Zentralnervensystem befallt.

Wenn ich diesen Einwand richtig verstehe, so dürfte wohl damit gemeint sein, daß bei der multiplen Sklerose offenbar sofort, ohne daß klinische Krankheitserscheinungen nichtnervöser Art auftreten, Gehirn und Rückenmark befallen werden, ganz ähnlich wie es bei einer Reihe von auf ultravisiblen Erregern beruhenden Krankheiten des Zentralnervensystems der Fall sei. Wissen wir denn aber, ob eine solche ausgesprochene Affinität bei der multiplen Sklerose besteht? Wäre es nicht möglich, daß mit dem Eindringen des Krankheitskeimes zunächst eine harmlos anmutende, leicht fieberhafte, grippeähnliche oder andere Erkrankung von ganz kurzer Dauer auftritt, die dann einer anscheinend völlig gesunden Latenzperiode Platz macht, so daß erst viele Monate oder selbst Jahre nachher die ersten nervösen, häufig ja auch noch verkannten Erscheinungen der multiplen Sklerose auftreten. Eine solche Möglichkeit ist jedenfalls denkbar; es wäre meiner Ansicht nach logisch verfehlt, deshalb, weil wir noch nichts näheres über diese Latenzperiode und ihre Vorläufer wissen, anzunehmen, daß ein langes latentes Stadium des Leidens überhaupt nicht vorhanden ist und der Krankheitskeim sofort das zentrale Nervensystem befällt und sogleich klinische Erscheinungen auslöst.

Übrigens sind besondere Organprädispositionen bei bekannten Spirochätosen nichts ungewöhnliches. Die Spirochäte der WEILSchen Krankheit z. B., siedelt sich besonders gerne in gewissen Organen der Bauchhöhle (Leber, Niere) an. Wir wissen ferner, daß die Recurrensspirochäte, dieser scheinbar so ausgesprochene Blutparasit, in späteren Stadien der Erkrankung sich mit Vorliebe im Zentralnervensystem aufhält und wir dürfen auch für die Syphilisspirochäte ganz allgemein eine gewisse Bevorzugung des Zentralnervensystems bzw. des Liquorraumes vor anderen Organsystemen annehmen. Zwischen Bevorzugung von Organsystemen und isoliertem Befallenwerden derselben besteht aber doch wohl nur ein gradueller und kein prinzipieller Unterschied.

Abgesehen hiervon kann eine *latente Persistenz* der Erreger in zahlreichen anderen Organen außerhalb des Zentralnervensystems die Elektivität des Krankheitskeimes für dieses nur vortäuschen. Wissen wir doch, daß es ein solches verborgenes Verweilen der Erreger bei vielen Infektionskrankheiten in einzelnen Organen gibt, ohne daß es zu morphologisch erkennbaren Veränderungen in solchen latent befallenen Organen oder vollends gar zu klinischen Krankheitszeichen seitens dieser Organe zu kommen braucht. Wenn wir etwa von einem elektiven Befallenwerden des Gehirns und Rückenmarks bei der Trypanosomiasis, bei der spinalen Kinderlähmung oder bei der lethargischen Encephalitis reden würden, so wäre dies gewiß falsch. Zunächst kommt es ja zu einer Art von Allgemeininfektion des ganzen Körpers oder vieler Organsysteme und dann erst zieht sich das Virus auf ein Vorzugsgebiet zurück. Dies

drückt sich aber klinisch dann als Elektivität aus und es wäre unrichtig, aus einem solchen Vorgang auf eine von vornherein ausschließliche Ansiedlung der Krankheitserreger im entsprechenden Organsystem zu schließen. Die pathogenetischen Kenntnisse von der multiplen Sklerose sind derartig gering, daß die *vorgefaßte Meinung*, dieses Leiden spiele sich von Anfang an elektiv im Zentralnervensystem ab, nicht nur unbewiesen ist, sondern auch als dem wissenschaftlichen Fortschritt hinderlich abgelehnt werden muß. Wir müssen unbedingt vermeiden, irgendwelche voreiligen Theorien und Einzwängungsversuche in ein willkürlich aufgestelltes ätiologisches Schema für unser weiteres Forschen maßgebend sein zu lassen. Die Tatsache, daß eine Spirochätenkrankheit, bei der die Erreger ausschließlich im Zentralnervensystem sich verbreiten, uns unbekannt ist, kann als Gegengrund gegen die Spirochätennatur der von mir gefundenen mikrobischen Gebilde nicht angeführt werden.

Welche Zweifel blieben aber sonst noch gegen die Spirochätenform der nachgewiesenen Parasiten übrig? Gewiß müssen wir bei der Beurteilung von spirochätenartigen Gebilden, die wir *nur* mit dem Versilberungsverfahren im Gewebe darstellen können, außerordentlich vorsichtig sein. Bei der progressiven Paralyse besitzen wir eine ganze Reihe von Verfahren, die uns die Spirochätennatur der Parasiten unabhängig von jedem Versilberungsverfahren beweisen. Wir kennen die Urform der Syphilisspirochäte aus Ausstrichpräparaten, die nach GIEMSA gefärbt sind, wir vermögen mit dem Tusche-, Kollargol- oder einem ähnlichen Verfahren die Erreger darzustellen und wir haben die Dunkelfelduntersuchung, die uns den Krankheitskeim sogar lebend veranschaulicht. Für den Nachweis im Gewebe besitzen wir allerdings auch bis heute noch nur *ein* zuverlässiges Verfahren, nämlich in Form der Versilberungstechnik. Aber wir übertragen bei *allen* syphilitischen Prozessen die von anderen Färbungen her wohlbekannte Morphologie des Erregers ohne weiteres auf die versilberten Spirochäten und können auf diese Weise etwaige Formveränderungen, die die Versilberungsvorgänge an den Erregern erzeugen würden, gut beurteilen. Dabei ergibt sich, daß das versilberte Abbild der Syphilisspirochäten abgesehen von der Dicke niemals eine andere Gestalt zeigt, als sie uns von den anderen prinzipiell verschiedenen färberischen und sonstigen mikroskopischen Nachweismethoden schon bekannt ist. Wir dürfen danach annehmen, daß keine zu starke Verzerrung der wirklichen Form der Spirochäten im Versilberungsverfahren stattfindet und können somit *den* Einwand, daß uns durch das Versilberungsverfahren eine Spirochätenform der bei multipler Sklerose gefundenen Parasiten vorgetäuscht würde, ablehnen.

Trotzdem ist auch dann noch in der Beurteilung der Spirochätennatur weitere Vorsicht geboten. Wenn wir erfahren, daß selbst im Dunkelfeld Geißelfäden mancher bakterieller Gebilde mit Spirochäten verwechselt werden können (F. NEUMANN), so werden wir an eine solche Möglichkeit auch beim Versilberungsverfahren denken müssen. Gerade die Feinheit der von mir nachgewiesenen Windungen einzelner starrer, vielleicht schon in Degeneration befindlicher Spirochäten gibt hier zu denken. Es wäre ja vielleicht möglich, daß sich nur die Geißel des Parasiten im Versilberungsverfahren abbildet, der Hauptkörper jedoch nicht. Immerhin scheint mir eine derartige Überlegung nicht berechtigt, denn gerade die Geißelfäden erweisen sich nicht nur überhaupt, sondern besonders gegenüber der Versilberung nach meinen Erfahrungen als

außerordentlich spröde. Bei geißeltragenden Spirochäten habe ich höchstens einen feinsten hellbraunen oder hellgelben Geißelfaden mit Versilberungsmethoden darstellen können, während das eigentliche Spirochätenhauptstück sich tiefschwarz abgebildet hat. In anderen Fällen von geißeltragenden Bakterien kamen die Geißelfäden wenn überhaupt, so nur in heller Tönung zum Vorschein. Daher würde man in unserem Fall, wenn es sich in Wirklichkeit um eine geißeltragende Erregerform handelte, eher gar keine oder doch nur eine mangelhafte Darstellung des Geißelfadens mit dem Versilberungsverfahren erwarten, während der Hauptleib des Erregers die schwarze Färbung annehmen müßte. Damit dürfen wir die Annahme, daß es sich bei den extracellulär aufgefundenen Erregerformen nur um ein Bruchstück derselben in Gestalt isoliert sich abbildender Geißelfäden handele, wohl als wenig wahrscheinlich ablehnen.

Wir wissen, daß mit meinem Versilberungsverfahren, wie überdies auch mit manchen anderen im Prinzip ähnlichen Silbersalzreduktionsmethoden Bakterien sich ebenfalls völlig schwarz argyrophil darstellen. Danach könnten die von mir gefundenen Parasiten keine Spirochäten, sondern eigentümliche Bakterien sein. Dem widerspricht aber der Befund gleichmäßiger Windungen, die wir an einer größeren Reihe von Parasiten nachweisen konnten, die Länge der gefundenen Gebilde und die im Gegensatz zur derben Plumpheit des Bakterienleibes schlanke Konfiguration; wir haben also zweifellos eine allen übrigen Spirochätenarten nächstverwandte Gestalt vor uns. Auch die Untergangserscheinungen der Parasiten schließen sich so sehr denen anderer Spirochätenarten an, daß wir keinen Zweifel an der Spirochätennatur der nachgewiesenen Mikroben haben. Allerdings ist der neuerdings vielfach festgestellte Pleomorphismus der Bakterien (E. KLIENEGER) ein Grund mehr, besonders vorsichtig zu sein.

Trotzdem kann an dem Spirochätencharakter der bei multipler Sklerose in den Entmarkungsherden aufgefundenen Parasiten wohl kaum gezweifelt werden.

d) Entspricht das klinische und anatomische Verhalten der Krankheitsfälle mit positivem Erregerbefund dem echter multipler Sklerosen?

Man könnte der Auffassung sein, die Entdeckung extracellulär liegender Erreger in den Entmarkungsherden von multipler Sklerose beziehe sich gar nicht auf echte multiple Sklerosen, sondern die bis jetzt unter dieser Diagnose laufenden Krankheitsfälle hätten mit dem positiven Erregernachweis keine Existenzberechtigung mehr als echte multiple Sklerosen. Sie gehörten aus dieser Krankheitsgruppe heraus und seien nunmehr ganz anders anzusehen. Die Krankengeschichten der 7 Fälle sind kurz die folgenden:

Fall 1: Psychiatrisch-Neurologische Klinik, Heidelberg. Eugen Haybach, geboren 16. 7. 1893, gestorben 9. 2. 1920. Krankheitsdauer 1917—1920. Früher nie krank, insbesondere nie Syphilis. Beginn mit linksseitiger Facialislähmung. Symptome: Temporale Abblässung der Papille beiderseits, Nystagmus, skandierende und bulbäre Sprache, aufgehobene Bauchdeckenreflexe, Intentionstremor, Ataxie, Pyramidenzeichen, spastische Erscheinungen an den Beinen, Blasenstörungen, Zwangslachen, Euphorie, Demenz.

Serum immer negativ (dreimal untersucht), 10. 3. 1919; 28. 5. 1919; 28. 8. 1919.

Liquor	Nonne	Nissl	Zellbefund	Wa.R.
10. 3. 1919	schw. Opal	—	9	neg. (1,0)
7. 4. 1919	—	—	—	neg. (1,0)
28. 5. 1919	pos.	2,5	40	neg. (1,0)
30. 8. 1919	pos.	1,5	44	neg. (1,0)
2. 2. 1920	pos.	2,0	7	neg. (1,0)

Fall 2: Kreispflegeanstalt Frankenthal, Pfalz. Karoline Dreyer, geboren 24. 3. 1890, gestorben 13. 5. 1920. Krankheitsdauer 1911—1920. Beginn mit 21 Jahren während der ersten Schwangerschaft. Linkes Bein wurde schwer. Verschlechterung des linken Beines 1913. Lähmung des rechten Beines 1915. Symptome: Totale Abblassung beider Papillen, temporal stärker. Nystagmus nach allen Blickrichtungen. Skandierende Sprache. Fehlen der Bauchdeckenreflexe. Spasmen an den Beinen, Pyramidenzeichen beiderseits deutlich. Zeitweise Harninkontinenz.

Fall 3: Städtisches Krankenhaus Ludwigshafen a. Rh. Irene Zwill, geboren 10. 1. 1888, gestorben 25. 8. 1922. Krankheitsdauer 1918—1922. Beginn mit 30 Jahren: Blasenstörungen und leichte Ermüdbarkeit nach einhalbstündigem Marsch. 1920 Unsicherheit beim Gehen. Objektiv damals kein Befund. 1921 Vermutungsdiagnose: multiple Sklerose. Seitdem Verschlimmerung. Krankenhausaufnahme: 27. 2. 1922. Symptome: Leichte Parese des linken Armes und Intentionstremor links. Starke Parese beider Beine, Spasmen, Pyramidenzeichen, Babinski beiderseits, Ataxie der Beine, Verlust der Bauchdeckenreflexe, Sensibilitätsstörungen, Harninkontinenz- und -verhaltung abwechselnd. Zeitweise Erbrechen und Zuckungen in den Beinen. Vorübergehendes Doppelsehen und Ptosis r.; Euphorie.

Fall 4: Marx K., 20 Jahre alt. Von G. HERRMANN, Prag, als „Fall von aufsteigender akuter multipler Sklerose“ veröffentlicht¹. 25. 4. 1926 gestorben. Von einem aufsteigenden LANDRYSCHEN spinalen Typus zu sprechen, scheint mir nicht ganz berechtigt. Die Kranke hat ja schon vor Beginn des Aufsteigens der spinalen Symptome eine Augenhintergrundsveränderung bei ihrer Aufnahme am 17. 3. 1926 (temporale Abblassung rechts), ferner rechtsseitige Abducensparese, horizontalen und vertikalen Nystagmus, eine linksseitige Facialisparese von zentralem Typus, Störungen des Schluckens und nasale Sprache gehabt. Auch die Herdbildung im ganzen Gehirn ist derartig ausgedehnt, daß wir schon vor dem akut aufsteigenden spinalen Stadium eine erhebliche Ausbreitung der Herdbildung im Gehirn voraussetzen dürfen.

Fall 5: Städtisches Krankenhaus Darmstadt. Margarete Brack, geboren 30. 5. 1893, gestorben 13. 5. 1928. Sektion 14. 5. 1928. Klinische Diagnose: Multiple Sklerose. Seit etwa 3 oder 5 Jahren krank, temporale Abblassung beider Papillen, skandierende Sprache, Intentionstremor, fehlende Bauchdeckenreflexe, Pyramidenzeichen und Spasmen an beiden Beinen. Harninkontinenz. März 1926 Malariabehandlung, daran anschließend Neosalvarsaneinspritzungen. Juli 1927 nochmalige Malariaimpfung; Sept. 1927 Silbersalvarsankur, Februar 1928 Germanin. Die Sektion ergibt außer einer eitrigen Cystopyelitis, Gallensteinen und einer geringen Kolloidstruma eine typische multiple Sklerose.

Fall 6: Städtisches Krankenhaus Darmstadt. Karoline Steinmann, 29 Jahre alt, gestorben 31. 7. 1928. Klinische Diagnose: Multiple Sklerose. Dauer der multiplen Sklerose 11 Jahre. Beginn im 18. Lebensjahr mit Sehnervenentzündung am linken Auge. Mit 27 Jahren Kribbeln in der rechten Hand, konnte damit nichts mehr festhalten. 4 Tage später das gleiche Gefühl in den Füßen. 14 Tage vor der ersten Aufnahme im Krankenhaus, die am 27. 2. 1924 stattfand, Gehunfähigkeit. Erzählt, daß sie 1 Jahr früher eine Neosalvarsankur durchgemacht habe. Befund im Jahre 1924: Deutlicher Intentionstremor, Fehlen der Bauchdeckenreflexe, spastische Erscheinungen an beiden Beinen, typische Pyramidenzeichen. Spastischer Gang und Ataxie, besonders rechts sehr stark. 1926 Wiederaufnahme. Verschlimmerung seit September 1925. Auch das rechte Auge habe sich verschlimmert. Jetzt deutlicher Nystagmus, am linken Auge nur noch geringe Sehkraft. Im übrigen dieselben Symptome. Am 17. 11. 1927 3. Aufnahme. Wesentliche Verschlimmerung. Starke

¹ G. HERRMANN: Z. Neur. 114, 804ff., ferner ebenda 118, 408.

Kontraktur der Beine, Blasenspasmen, Einleitung einer Neosilbersalvarsankur im Juni 1928. Auftreten eines Decubitus an beiden Gesäßhälften, an den Füßen und an den Knien. Die Sektion ergibt eine typische multiple Sklerose. Daneben decubitäre Sepsis.

Fall 7. Städtische Krankenanstalten Mannheim. Erna Trits. 21 Jahre alt; Eintritt ins Krankenhaus am 2. 3. 1929, gestorben 8. 4. 1929. Beginn vor 2 Jahren im September 1927 mit Augenmuskellähmung, Doppelsehen und Momenten von Blindheit. September 1928 Steifheit und Parästhesien am linken Bein, gleichzeitig mit Schwindelgefühl und Sehstörung. Fachärztlich festgestellt wird im September 1928 Nystagmus, Zunge weicht beim Vorstrecken nach links ab, Bauchdeckenreflexe fehlen, Ataxie in beiden Beinen, Vermehrung des Muskeltonus am linken Bein. Gang links etwas unsicher, schleift etwas nach. Parese des linken Beines. Seit Februar 1929 Verschlimmerung. Im Krankenhaus wird dazu noch festgestellt: Leichte Facialisparesie rechts, Patellar- und Fußklonus, Babinski beiderseits positiv. Oculomotoriusparesie, grobschlägiger Nystagmus bei Seiten- und Höhenstellungsänderungen. Lumbalpunktion: Wassermann negativ, wie überdies auch im Serum. 74:3 Zellen, Normomastixreaktion: stark pathologische Kurve. Späterhin auch eine Herabsetzung der Sensibilität für alle Qualitäten von D 2—D 9. Schneller Verfall. Am 8. 4. Eintritt des Todes. 9. 4. Sektion. Typische multiple Sklerose. Herde von Aspirationspneumonie in der rechten Lunge. Pleuritis fibrinosa rechts, Bronchitis. Hämorrhagische Scleritis. Im Hirn und Rückenmark typische multiple Sklerose.

Abgesehen von dem für eine multiple Sklerose typischen klinischen Verhalten entspricht in allen unseren Fällen der histologische Befund dem der multiplen Sklerose. Ich wüßte nicht, wie ich anatomisch die vorhandenen vielfachen Entmarkungsherde mit ihrer histopathologisch gleichförmigen und charakteristischen Signatur anders als zur multiplen Sklerose gehörig bezeichnen sollte. Klinisch und histologisch hat es sich bei allen Fällen um einwandfreie multiple Sklerosen gehandelt und es wäre außerordentlich gewagt, in den vorliegenden Fällen nicht zur multiplen Sklerose zu rechnende Krankheitsprozesse zu sehen. Die teils größeren, teils kleineren, aber weit verbreiteten Entmarkungsherde in allen Teilen des Gehirns und Rückenmarks mit Persistenz der Achsenzylinder in den Plaques, Gliawucherungen und lymphocytären Infiltrationen stellen in Verbindung mit dem Verhalten von Serum und Liquor, den klinischen Erscheinungen und dem Verlauf des Leidens den sicheren Beweis des Vorliegens echter multipler Sklerosen dar.

Gewiß braucht der Skeptiker mit der Beweisführung, daß es sich in den hier einzeln geschilderten Fällen von multipler Sklerose um *reine* Fälle gehandelt hat, noch nicht unbedingt einverstanden zu sein. Er könnte immer noch auf eine Kombination echter multipler Sklerosen mit einer anderen bisher noch *unbekannten* Infektionskrankheit, die für das Vorhandensein der Parasiten verantwortlich zu machen wäre, rechnen. Kombinationen der multiplen Sklerose mit anderen *bekannt* Nervenkrankheiten kommen ja gewiß einmal vor. So sind eine ganze Reihe von Kombinationsfällen der multiplen Sklerose mit Syringomyelie veröffentlicht. Ich erinnere nur an den letztthin von STENGEL berichteten Fall, der dabei auf frühere ähnliche Beobachtungen verweist. LÜTHY konnte einen Fall von Kombination einer älteren multiplen Sklerose mit seniler Demenz (Drusenbildung) bei einem 53jährigen Mann und einen anderen Fall beobachten, in dem eigentümliche, von der multiplen Sklerose unabhängige gefäßbedingte Rindenherde ohne Atherosklerose nachweisbar waren. Bei allen solchen Fällen handelt es sich aber um die Kombination einer *nachweisbaren* Erkrankung des Zentralnervensystems mit einer anderen diagnostisch ebenso sicheren Erkrankung. Dagegen würde in unseren 7 Fällen das Vorliegen irgendeiner anderen Erkrankung des Zentralnervensystems außer der multiplen Sklerose völlig

in der Luft schweben. Wir müssen unbedingt die Zurückführung des Parasitenbefundes auf eine nicht mit der multiplen Sklerose in Zusammenhang stehende unbekannte und nirgends nachweisbare Krankheit des Zentralnervensystems ablehnen.

Damit sind aber die klinischen Einwände noch nicht erschöpft. Könnte vielleicht das, was wir bisher kurzweg als multiple Sklerose bezeichnet haben, gar kein einheitliches, von einer bestimmten und spezifischen, jedesmal gleichen Noxe verursachtes Leiden sein? Zerfällt vielleicht diese uns klinisch und anatomisch einheitlich anmutende Erkrankung in mehrere, möglicherweise sogar viele Gruppen, deren jede für sich eine einheitliche und von jeder anderen Gruppe verschiedene Ursache hat? Damit wäre zwar anerkannt, daß es *eine* Gruppe von bisher als multiple Sklerose bezeichneten Krankheitsfällen gibt, die durch eine besondere Art von Spirochäten verursacht wird, gleichzeitig aber wären noch andere ursächliche Bedingungen für die Entstehung anderer Gruppen dieses bisher als einheitlich aufgefaßten Leidens verantwortlich zu machen. Eine solche Annahme käme einem Rückfall in frühere als widerlegt anzusehende Auffassungen gleich. Wir müssen uns ja davor hüten, eine Einteilung in echte und unechte multiple Sklerosen vorzunehmen und wir sollten von den neuen Erkenntnissen ausgehend versuchen, für die klinisch und anatomisch typischen Fälle von multipler Sklerose eine einheitliche Ätiologie vorauszusetzen und nach den Krankheitserregern zu forschen. Daß es mir bei der Untersuchung meiner 28 Fälle nur in einem geringen Prozentsatz (25%) gelungen ist, den Erreger, und zwar in manchen Fällen sogar nur ganz vereinzelt, nachzuweisen, dafür glaube ich eine genügende Erklärung zu haben. Ältere Fälle sind ja der Auffindung des Erregers überhaupt nicht günstig. Dann habe ich zunächst bei denjenigen Fällen, die durch das Vorhandensein des frischen Typus der Silberzellen sich auszeichneten und deshalb mehr Aussichten auf den Nachweis des extracellulär liegenden Erregers boten, viel mehr Teile des Zentralnervensystems bearbeitet und länger gesucht. Vielleicht wäre auch in dem einen und anderen der älteren und der nur mit Silberzellen von spätem Typus versehenen Fälle bei intensivstem Forschen der Nachweis des Erregers zu führen gewesen. Jedenfalls fand sich auch in älteren Fällen in überwiegender Häufigkeit eine in einigen Herden oft recht stark ausgesprochene Entwicklung von Silberzellen, wenn auch vorwiegend des späten Typus. Auch hieraus darf aber die Zugehörigkeit derartiger Fälle zu einer einheitlichen Gruppe und zur echten multiplen Sklerose erschlossen werden.

Um Mißverständnissen aus dem Wege zu gehen betone ich ausdrücklich, daß ich selbstverständlich nicht annehme, jeder klinisch als multiple Sklerose diagnostizierte Fall gehöre zu dieser einheitlichen Erkrankung. Irrtümer werden hier gewiß vorkommen, sie werden auch solange unvermeidbar sein, bis unsere Diagnostik so verfeinert ist, wie etwa bei den spätsyphilitischen Erkrankungen des Nervensystems. Besonders bei den anfänglichen klinischen Erscheinungen des Leidens, bei den Sehnerven- und Augenmuskelstörungen, bei den als Querschnittsmyelitis imponierenden Frühstadien der Erkrankung usw. wird die Diagnose häufig große Schwierigkeiten bereiten. Wir werden es uns deshalb zum Grundsatz machen müssen, unklare Fälle für die Erforschung der Entstehungsbedingungen des typischen Leidens nicht zu verwenden. Auch die zweifellos noch große Gruppe von Krankheiten des Zentralnervensystems,

die in ihrer Zugehörigkeit zur multiplen Sklerose strittig sind, die sog. akute multiple Sklerose, die Encephalomyelitis disseminata und ein bestimmter Typus der diffusen Sklerose im Sinne der sklerosierenden Hemisphärenmarkentzündung müssen zunächst jedenfalls bei der Prüfung des *ätiologischen* Sachverhalts ausscheiden. Hier wird erst spätere Forschung über die ätiologische Zugehörigkeit zur multiplen Sklerose in bejahendem oder verneinendem Sinne zu entscheiden haben.

Sicher verfehlt wäre es aber zu behaupten, es gebe neben der klinisch und anatomisch einheitlich anmutenden multiplen Sklerose noch eine zweite oder mehrere Gruppen, die klinisch und anatomisch zwar mit der ersten gleichartig, ätiologisch aber verschieden sind; wenigstens haben wir nicht den geringsten Anhaltspunkt für eine derartige Annahme.

e) Erfordert die ätiologische Beweisführung einen hundertprozentigen Parasitennachweis?

Wenn der nachgewiesene Parasit der Krankheitserreger der multiplen Sklerose ist, so muß er in jedem sicheren Falle dieses Leidens wirksam gewesen sein. Man könnte deshalb meinen, auch der Erregernachweis müßte in jedem klinisch und autoptisch sichergestellten Fall gelingen. Eine solche Voraussetzung wäre falsch. Können wir denn bei der progressiven Paralyse oder gar bei der Tabes dorsalis mit einem 100%igen Erregernachweis rechnen? Freilich, so könnte man sagen, bei der progressiven Paralyse sei es etwas ganz anderes, insofern die modernen Heilverfahren mit Malaria- und Recurrensbehandlung die Krankheit zum Stillstand und sogar zur Ausheilung bringen. Ich gebe dies ohne weiteres zu, aber in den 5 Jahren von 1913—1918, in denen uns eine Heilung der progressiven Paralyse noch nicht möglich war, ist der Erregernachweis ja auch lange nicht in allen Fällen zu führen gewesen. Die ersten Zahlen von NOGUCHI und MOORE betragen 12 positive von 70, später 48 von 200 Fällen, also 17 bzw. 25%. Die allerhöchste positive Ausbeute betrug bei unbehandelten Fällen mit Einschluß des Dunkelfeldverfahrens 50% (JAHNEL) und bei der Tabes dorsalis ist auch heute noch der Prozentsatz viel niedriger. Schon bevor wir durch die Infektionstherapie die Syphilisspirochäten im Hirn des Paralytikers vernichten konnten, waren die eigentümlichen Schübe und Nachlässe des paralytischen Prozesses auffällig gewesen. Auch die einfach demente Form mit ihrer sehr langsamen gleichmäßigen Progredienz war bekannt, ferner die stationären Fälle und wir dürfen heute wohl auf Grund unserer ausgedehnten parasitologischen Kenntnisse von der Syphilisspirochäte in den Geweben bei der Spätsyphilis des Nervensystems annehmen, daß erhebliche Schwankungen der Spirochätenzahl zu dem klinischen Verhalten in Beziehung stehen. Schwere Schübe bedeuten eine starke Vermehrung der Spirochäten und wahrscheinlich auch erheblichen Zerfall der stark vermehrten Parasitenmenge, während zu Zeiten der Nachlässe, bei den blandementen, langsam oder gar nicht progredienten und bei den stationären Fällen die Spirochätenzahl in den Geweben des Zentralnervensystems äußerst niedrig sein kann, so daß der Erreger sich völlig dem Nachweis entzieht. Bei dem Krankheitskeim der multiplen Sklerose wird es nicht viel anders sein. Akute Schübe, plötzliche Verschlimmerungen und eine starke Progredienz mag mit einer starken Vermehrung der Parasiten in Zusammenhang stehen. In Fällen mit benignem Verlauf und stationärem

Verhalten des Leidens werden wir kaum mit einer unserem Nachweis zugänglichen Anzahl der Erreger rechnen dürfen. Zudem müssen wir aus den von uns erhobenen Befunden der Silberzellen in den adventitiellen Lymphräumen und der Silberzellenherdchen im Parenchym, die wir bei der überwiegenden Mehrzahl aller von uns untersuchten multiplen Sklerosen, auch derjenigen ohne extracelluläre Parasiten gefunden haben, schließen, daß auch hier die Erreger wirksam waren und nur sehr rasch zerfallen sind. Überhaupt dürfte es sich um ein gegenüber den Gegeneinflüssen des Gewebes und der Körpersäfte außerordentlich wenig widerstandsfähiges Lebewesen handeln. Darauf weist erstens einmal die Häufung der Zerfallsstoffe in den Silberzellen hin, die im Vergleich zur Anzahl extracellulär liegender gut erhaltener Parasiten viel häufiger sind und ferner *die* Tatsache, daß auch die extracellulär liegenden Parasiten oft schon Verzerrungen und Deformationen ihrer Gestalt aufweisen, die den Untergang des einzelnen Exemplars ankündigen. So hängt es von außerordentlich viel Zufälligkeiten ab, ob wir in der Lage sind, im einzelnen Krankheitsfall durch die Untersuchung des nervösen Gewebes nach unserem Verfahren den Nachweis des Erregers zu führen. Jeder Sachkenner wird infolgedessen auch ohne weiteres zugeben, daß die Führung eines 100%igen Nachweises der Erreger mit parasitologisch-morphologischen Methoden nach dem Tode des Krankheitsträgers weder erwartet noch verlangt werden kann.

Damit wird man auch die Beweiskraft der negativen Ergebnisse bei multipler Sklerose als äußerst gering ansehen, Wer in den aus Siechenanstalten stammenden alten Fällen von multipler Sklerose nachsucht, wird viele Hunderte von negativen Fällen herausfinden können, ohne daß er damit in der Lage wäre, die Schlüssigkeit meines Erregernachweises anzuzweifeln. Nur positive Befunde sind beweiskräftig, die negativen besagen gar nichts.

Der *spezifische Charakter des Erregernachweises* muß selbstverständlich gewahrt sein. In keinem anderen Fall einer Erkrankung des Zentralnervensystems außer der multiplen Sklerose dürfen die Erreger sich finden. Dies ist auch tatsächlich der Fall, wie ich an vielen Hunderten von Kontrolluntersuchungen festgestellt habe.

f) Sind fremde und eigene frühere tierexperimentelle, parasitologische und histopathologische Ergebnisse mit den neuen Befunden vereinbar?

Nachdem im Jahre 1917 mit Hilfe des Tierexperiments von KUHN und mir der Verdacht auf Spirochäten als Krankheitserreger gelenkt war, sind von allen Seiten Versuche unternommen worden. Nur wenige konnten ebenfalls den Spirochätennachweis im Tierexperiment erbringen. Ich nenne hier vor allem KALBERLAH. Die meisten Experimente verliefen völlig negativ. Nun gilt in ähnlicher Weise wie für den parasitologischen Dauernachweis in den Geweben des Menschen der Satz, daß negativen Ergebnissen jegliche Beweiskraft fehlt. Selbst dem positiven Befund des Tierversuchs kommt nur ein sehr beschränkter Wert zu. Bedeutungsvoll wäre ein Ergebnis der Tierversuche erst dann, wenn es gelungen wäre, in Tierpassagen die Erreger fortzuführen und dabei auch anatomische Befunde, die mit denen der menschlichen multiplen Sklerose identisch wären, im Gehirn und Rückenmark der geimpften Tiere immer wieder zu erzielen. Dies ist bis jetzt niemand gelungen. Andererseits aber kann aus diesem negativen Ergebnis kein Gegenargument gegen die Erregerfunde beim

Menschen abgeleitet werden. Nur in einem Fall hatte ein von mir in Gemeinschaft mit KUHN geimpfter Affe einen Befund, der auch nach der Ansicht sachverständiger Histopathologen mit dem der multiplen Sklerose des Menschen identisch war. Dieser Affe zeigte auch klinische Erscheinungen, allerdings erst längere Zeit nach der Impfung und wurde dann getötet. Der von SCHOB an 2 Affen erhobene Befund scheint mir doch etwas anders zu sein, insofern bei ihm multiple kleinste Herde vorliegen. Auch unser einmaliges Affenexperiment ist kein Beweis, ich habe dies ja auch schon gleich bei dem Bericht über diesen Befund betont.

Gegen die Spirochätennatur der von mir gefundenen Erreger spräche es, wenn in Tierexperimenten mit Liquorfiltrat durch bakteriendichte Filter positive Angänge erzielt werden könnten. Tatsächlich hat BULLOCK (1913) über entsprechende Ergebnisse berichtet. Nun wissen wir freilich, daß nach den Untersuchungen von NOGUCHI Spirochäten bakteriendichte Filter durchwachsen können, so daß also prinzipiell wenigstens eine Durchlässigkeit bakteriendichter Filter für Spirochäten möglich ist und die Undurchlässigkeit noch nicht einwandfrei bewiesen erscheint. So vermöchten auch Spirochäten ein filtrierbares Virus vorzutauschen. Außerdem ist die Technik einwandfreier Filtrationsversuche äußerst schwierig und ferner besteht immer noch die *Möglichkeit*, daß *neben* einer durch bakteriendichte Filter *nicht* filtrierbaren Spirochätengestalt andere filtrier- und fortpflanzungsfähige Formen zum Lebenszyklus des Erregers gehören, so daß also auch eine Filtrierbarkeit gegen die Spirochätennatur der sichtbaren Erregerformen nichts beweisen würde.

Wir wissen, daß unter der Einwirkung von Salzen des Lithiums, aber auch anderer Alkalien und Erdalkalien starke Formveränderungen der Bakterien vor sich gehen können, wir sehen dann dünne Fäden, Kugeln, Spindeln, Keulen, starke Auftreibungen, Riesenformen und vor allem auch Spirillenformen auftreten. Diese Formveränderungen gaben den Anlaß zur Annahme von Fortpflanzungsweisen geschlechtlicher und ungeschlechtlicher Art, die gesetzmäßig erscheinende Phasen im Lebenszyklus einer Bakterienart darstellen sollten (ALMQUIST, ENDERLEIN, LÖHNIS u. a.). Dabei sollen neben mikroskopisch sichtbaren auch invisible Lebensstufen im Formenkreislauf vorkommen. So begreift nach E. C. HORT der Lebenszyklus der Bakterien in manchen Fällen eine unsichtbare oder fast unsichtbare Phase in sich. Wir werden alle derartigen Aufstellungen, abgesehen vom tatsächlich vorkommenden Pleomorphismus der Bakterien, der aber als Degenerationserscheinung derselben aufzufassen ist, bis jetzt wenigstens nur als Hypothesen ansehen können.

Nach den Spirochätenfunden im Tierexperiment haben Dunkelfelduntersuchungen von menschlichem Gehirnbrei, der von Polysklerotikern kurz nach ihrem Tode gewonnen war, positive Ergebnisse im Sinne des Nachweises von Spirochäten gebracht. Ich nenne hier die Untersuchungen von SIEMERLING, BÜSCHER und SPEER. Eine Dauerpräparation der im Dunkelfeld gefundenen Spirochäten war jedoch nicht gelungen und auch die spätere histologisch-parasitologische Durchforschung derartiger Gehirne verlief negativ.

Mit dem Ergebnis der Dunkelfelduntersuchung allein läßt sich nichts anfangen, der Hirnbrei enthält häufig fädige Bestandteile und es ist außerordentlich schwierig, in dem flüssigen Medium *Eigenbewegungen* solcher Fäden, die hierdurch sich als lebende Mikroben charakterisieren würden, von der nur durch

den Flüssigkeitsstrom mitgeteilten passiven Bewegung der Fäden zu unterscheiden. Deshalb möchte ich den bisherigen Dunkelfeldbeobachtungen keinerlei Beweiskraft für die Spirochätennatur der Erreger beimessen.

Daß Dunkelfeldbeobachtungen häufig Veranlassung zu Irrtümern geben, wissen wir auch aus zahlreichen Nachforschungen nach Krankheitserregern im Blut des Menschen oder der Tiere bei anderen Infektionskrankheiten. Hier sind es die normalerweise vorhandenen sogenannten Fibrinfäden oder Pseudospirochäten, die durch ihre eigentümliche Bewegung das Vorhandensein wirklicher Spirochäten vortäuschen können. Wenn man aber erst einmal etwas Erfahrung gesammelt und genügend Kontrolluntersuchungen gemacht hat, so wird man in diesen Fehler nicht mehr verfallen. Man gebe sich trotzdem nicht der Täuschung hin, daß nun die *Dauerpräparation* des Blutes mit Hilfe des GIEMSASCHEN Färbeverfahrens oder anderer Färbungen (LÖFFLERSCHE Geißelfärbung usw.) diese Irrtumsmöglichkeit ausschalten könnte. Die sogenannten Fibrinfäden oder Pseudospirochäten finden sich nämlich auch in derartigen Dauerpräparaten häufig und damit wird der Nachweis der Anwesenheit von Spirochäten, vor allem solcher, deren Form bisher unbekannt ist, im Blute äußerst erschwert. Ich selbst habe auch nie behauptet, in Ausstrichpräparaten des Blutes vom lebenden mit multipler Sklerose behafteten Menschen Spirochäten nachgewiesen zu haben. Ich bin im Gegenteil der Ansicht, daß, wenn wir überhaupt mit einer Erregeranwesenheit im Blute des Polysklerotikers rechnen dürfen, diese Anwesenheit nur kurz ist und zu *den* Zeiten, wo wir den Kranken zur Untersuchung bekommen, nicht mehr besteht.

Wenn aber behauptet wird, die im Kaninchen- und Meerschweinchenversuch von KUHN und mir nachgewiesenen Spirochäten seien Pseudospirochäten und sog. Fibrinfäden, so ist dies sicher unrichtig. Nachdem COLLINS und NOGUCHI 1923 nach Verimpfung von Blut und Liquor cerebrospinalis menschlicher Fälle von multipler Sklerose aufs Tier nur negative Ergebnisse erzielt hatten, vermutete NOGUCHI, daß KUHN und ich vielleicht die genannten Fäden (Fibrinfäden, Hämokonten, Pseudospirochäten) fälschlicherweise für Spirochäten gehalten haben. Nachdem ich zur Kenntnis dieser NOGUCHISCHEN Ansicht gekommen war, habe ich diesem ausgezeichneten Spirochätenforscher zwei Levaditipräparate aus den Blutgefäßen der Leber geimpfter Kaninchen geschickt. Er schrieb mir daraufhin in einem Brief vom 6. Juni 1925 folgendes: „The descriptions which I had been able to obtain were very confusing and did not sound like descriptions of spirochetes which I had seen. The organisms of your preparations are unmistakably either spirochetes or spirilla, though in silver preparations the identifications of spiral organisms is not easy“.

Im übrigen kann ich mich auch auf das Urteil einer weiteren vorzüglichen Spirochätenkennerin, M. ZÜLZER, beziehen, die gelegentlich einer Demonstration von KUHN in der Berliner Mikrobiologischen Gesellschaft 1922 Levaditileberpräparate von denselben Tieren gesehen hat und in ihnen „reichlich deutlich gewundene typische Spirochäten“ erkennen konnte. Daß aber auch im Blut geimpfter Kaninchen sowohl bei Dunkelfelduntersuchung Gebilde mit durchaus spirochätenartigen Eigenbewegungen von mir gesehen worden waren, als auch in einzelnen Blutausstrichen mit LÖFFLERSCHER Geißelfärbung von Fibrinfäden vollständig unterscheidbare typische Spirochäten sich nachweisen ließen und zwar bei dem gleichen Tier, bei dem auch nach Abtötung desselben *allseitig als*

Spirochäten anerkannte Gebilde in der Leber gefunden worden waren, des bin ich gewiß. Damit ist aber freilich noch keineswegs irgendein Beweis für die Spirochätennatur der von mir nunmehr im Gehirn und Rückenmark bei multipler Sklerose nachgewiesenen Erreger erbracht. Gerade bei unseren Laboratoriumstieren kommen ja ganz gewiß viele zufällige Erkrankungen durch alle möglichen Krankheitskeime vor. Es beweist aber wenig Sachkenntnis, wenn PETTE die von KUHN und mir erhobenen Spirochätenbefunde beim Kaninchen und Meerschweinchen damit abtut, daß er sagt, es handle sich teils um sog. Pseudospirochäten (in der Blutbahn), teils um Spirochäten, wie man sie nicht selten parasitär bei Kaninchen fände (*Spirochaeta cuniculi*). Wer einmal die *Spirochaeta cuniculi* im Dunkelfeld und im Levaditipräparat gesehen hat, der wird sie mit den von KUHN und mir in den Leberblutgefäßen geimpfter Kaninchen nachgewiesenen Spirochäten, deren Mikrobennatur selbst NOGUCHI unter Vorbehalt der Entscheidung zwischen *Spirochäten* oder *Spirillen* anerkennt, nie mehr verwechseln können. Auch ist es ja unmöglich, daß in solchen Massen wie bei unseren Tieren die *Spirochaeta cuniculi* in den Blutgefäßen der Leber sich findet. Eine derartige Lagerung ist jedenfalls bei dieser Spirochäte, die vor allem lokal in den dem Genitale benachbarten Gewebe sich ansiedelt, noch nie bekannt geworden. Ich lasse aber trotzdem völlig dahingestellt, was für eine Bewandnis es mit den im Tierversuch nachgewiesenen Spirochäten hat und beschränke mich lediglich auf die Abwehr der Annahme einer Unvereinbarkeit bisheriger Untersuchungsergebnisse irgendwelcher Art mit den von mir neuerhobenen Parasitenbefunden in den erkrankten Geweben des menschlichen Gehirns und Rückenmarks bei multipler Sklerose.

Man könnte schließlich noch die neuen englischen Ergebnisse auführen, mit denen die von mir erhobenen Spirochätenbefunde unvereinbar seien. Die Forschungen von KATHLEEN CHEVASSUT und PURVES-STEWART haben in der ganzen neurologischen Welt großes Aufsehen erregt.

Bisher sind aber Bestätigungen noch nicht bekannt geworden¹, allerdings ist auch seit Veröffentlichung der Versuche erst annähernd ein Jahr verstrichen. Zu berücksichtigen ist dabei, daß die von KATHLEEN CHEVASSUT ausgearbeitete Nachweismethode technisch besonders schwierig ist. Aber: Wenn man den Bericht über die Versuchsergebnisse genau

¹ Anmerkung bei der Korrektur: Statt von Bestätigungen kann neuerdings durchgängig nur von *Ablehnung* gesprochen werden. So haben GEORGI und FISCHER (Klin. Wschr. 1931, Nr 22, 1030/31) die Angaben von MIß CHEVASSUT nicht bestätigen können, weder das Absinken des pH-Wertes noch die Beschränkung des Sphäru lanachweises auf multiple Sklerosefälle sei zutreffend. In der Revue neur. (Aprilheft 1931, S. 476) haben PIERRE MOLLARET und PIERRE LÉPINE dargetan, daß nach ihren Untersuchungen im Liquor der Polysklerotiker weder etwas Lebendes noch etwas Spezifisches sich zeige. Durch eine große Reihe von Kontrolluntersuchungen wurde von diesen Autoren nachgewiesen, daß die Erscheinung der Sphaerula insularis der Anwesenheit menschlichen Serums in den Kulturen zuzuschreiben ist. In England hat Anfang 1931 in der königlichen medizinischen Gesellschaft in London eine Diskussion über denselben Gegenstand stattgefunden zwischen Sir PURVES-STEWART, MIß KATHLEEN CHEVASSUT und Dr. CARMICHAEL (Lancet 1931, 134). Dr. CARMICHAEL hat die Ergebnisse von MIß CHEVASSUT in keiner Hinsicht bestätigen können. Auf den Gegeneinwand, daß die Differenz der Ergebnisse auf Unterschieden der angewandten Methoden beruhe, berichtet CARMICHAEL, daß 32 Liquorproben an MIß CHEVASSUT ohne Kenntnis der Herkunft gegeben wurden, 14 derselben stammten von multiplen Sklerosefällen. Die Anwesenheit der Sphaerula insularis konnte von MIß CHEVASSUT in keinem dieser Liquoren nachgewiesen werden. Im Gegensatz dazu fand sie die Gebilde in einem Kontrollliquor, der von einer Chorea herrührte.

prüft, müssen erhebliche Zweifel auftauchen. Zwar scheint die Zahl der untersuchten Fälle von multipler Sklerose außerordentlich groß. Von 188 in besonderer Weise kultivierten Gehirn- und Rückenmarksflüssigkeiten von Polysklerotikern konnten in 176 nach 24—36-stündiger Bebrütung bei 37° kleine Gruppen oder Kolonien von rundlichen, nur bei besonderer Dunkelfeldapparatur sichtbar zu machenden Körperchen gezüchtet werden, denen einige kleine Körnchen („refraktiler granules“) angeheftet waren. Die kleinen Körnchen schienen sich von den sphärischen Gebilden hin und wieder zu entfernen. Gelegentlich ließ sich ein dünner Faden zwischen einem Körnchen und einem kugeligen Gebilde beobachten. Die fortlaufende Untersuchung der Kulturen ergab, daß sich die sphärischen Gebilde vermehrten und nach 7—10 Tagen zu großen degenerierenden Kolonien wurden. Mit zunehmendem Wachstum der Kultur verminderte sich die Sichtbarkeit der Kugeln. Die Kulturen konnten auch in Passagen weiter gezüchtet werden. Bemerkenswert ist, daß irgendein mit unbewaffnetem Auge sichtbares Wachstum weder in starren noch in flüssigen Kulturen beobachtet werden konnte. Irgendwelche Dauerpräparationen des angeblich gezüchteten Virus wurden bewußt unterlassen wegen der Gefahr der Kunstprodukte durch färberische Maßnahmen und, weil von vornherein angenommen wurde, daß der Eigenart des Virus entsprechend derartig kleine Dimensionen vorlägen, daß Färbemethoden keinen Wert haben würden. Das gefundene Virus soll mit dem Erreger der Pleuropneumonie der Rinder morphologische Ähnlichkeit haben, aber nach sorgfältiger und ausgedehnter Beobachtung seien unterscheidende Einzelheiten festzustellen. Zugegeben wird, daß gelegentlich auch in nicht mit Liquor versehenen Kulturröhrchen („uninoculated tubes“) Körperchen auftreten, die Gemeinsamkeiten („some points in common“) mit dem Virus der Pleuropneumonie und den in Kulturen des Liquors der Polysklerotiker gewachsenen Mikroorganismen haben. Diese in nicht beschickten Röhrchen gewachsenen ähnlichen Gebilde werden als Verunreinigungen mit einem filtrierbaren Keim („filtrable contaminants“) angesehen. Sie können aber mikroskopisch von den Erregern unterschieden werden und sie entwickeln sich am besten zu anderen Zeiten und anderen Temperaturen. Immerhin ist dies ein recht bedenklich stimmender Befund. Ich kann nicht recht verstehen, daß, wenn in ungeimpften Kulturröhrchen annähernd identische Gebilde wachsen, man eine Spezifität des Virus aufrecht erhalten kann. PURVES-STEWART berichtet noch, daß Kontrolluntersuchungen in 269 Fällen ein völlig negatives Ergebnis gezeigt hätten und er gibt dem Virus den Namen „Spherula insularis“. Bei Betrachtung der von der Entdeckerin ihrer Arbeit beigegebenen Abbildungen des Virus kann ich keinerlei Spezifität gegenüber dem auch sonst im Dunkelbild vorhandenen Zelldetritus herausfinden. Die Kulturen werden ja mit einer besonderen Bouillon unter Zugabe von menschlichem Normalserum und Liquor angesetzt (8 cem Bouillon, 8—10 cem Liquor und 3 cem Menschenserum). K. CHEVASSUT sagt selbst, daß ausgedehntes Studium an unverimpften Nährböden nötig sei und sie gibt zu, daß Kunstprodukte und Verunreinigungen häufig bei Dunkelfelduntersuchung beobachtet werden können. Die Quelle zu Irrtümern wegen der Verunreinigungen mit filtrierbaren Virusarten sei auch noch dadurch auf ein Minimum beschränkt worden, daß die Kulturen in einer besonders konstruierten, mit ultraviolettem Licht von einer Quecksilberquarzlampe bestrahlten sterilen Kammer angesetzt wurden. Man wird danach den englischen Kulturversuchen aus Liquor von multipler Sklerose mit großer Reserve gegenüberstehen müssen und man wird vor allem der Erregernatur der in den Kulturen sich findenden rundlichen Körperchen und kleinsten Kügelchen, die nur im Dunkelfeld und auch da nur bei besonderer Übung und besonderer Apparatur sichtbar werden, sehr skeptisch gegenüberstehen.

Wie dem aber auch sein mag, ein Gegenbeweis gegen die von mir gefundenen Erreger sind die englischen Ergebnisse nicht. Sie sind nicht einmal unvereinbar mit meinen Befunden, weil von mir ja *in den erkrankten Gewebsteilen selbst* die parasitären Gebilde gefunden wurden, während die englischen Autoren davon nichts berichten und bei Überimpfungen ihrer Kulturen auf Tiere, nämlich auf Affen, keinerlei anatomische Befunde erhoben werden konnten, die der Erzeugung einer multiplen Sklerose beim Tier entsprechen würden.

Zum Schluß müssen wir noch auf die wenigen bisher vorgenommenen Nachprüfungen meiner Befunde eingehen. Allerdings muß ich dabei betonen, daß das von mir ausgearbeitete Verfahren nach seiner letzten Vorschrift bisher

keiner der Nachuntersucher benützen konnte, weil die hier veröffentlichte Methode der Verwendung großer Gefrierschnitte noch nicht bis ins kleinste durchgeprüft war.

An der Suche nach Parasiten in den erkrankten Geweben des Menschen haben sich PETTE, NISHII, MÜLLER auf Veranlassung von REDLICH und LÜTHY beteiligt. Keiner von ihnen, mit Ausnahme von REDLICH, hat eine dem jetzigen Verfahren ähnliche Methode zur Verfügung gehabt. Woher NISHII die Färbvorschriften hatte, ist mir nicht bekannt geworden. Dagegen weiß ich, daß von NISHII keinerlei Kontrolluntersuchungen mit spirochätenhaltigem Material von progressiver Paralyse in der Richtung gemacht worden sind, ob die Methode einwandfrei beherrscht wurde. Die technische Assistentin der NONNESchen Klinik war vom 27. Juli 1928 ab einige Tage in meinem Laboratorium. Ich habe bei Gelegenheit meiner eigenen Demonstration auf der Tagung der Gesellschaft deutscher Nervenärzte im September 1928 an selbst durchgesehenen Präparaten des Hamburger Laboratoriums feststellen können, daß die Methode in Hamburg nicht einwandfrei arbeitet, oder wenigstens damals nicht einwandfrei gearbeitet hat. Seitdem habe ich nichts mehr erfahren, dagegen entnahm ich aus dem Bericht PETTES über Infektion und Nervensystem im Jahre 1929, daß im Laboratorium der NONNESchen Klinik insgesamt 11 Fälle mit der von mir angegebenen und, was PETTE wichtig erschien, in meinem Laboratorium erlernten Methodik untersucht worden sind. Zwar wurden gelegentlich argyrophile Trümmer gesehen, niemals aber eindeutige Spirochäten.

NISHII berichtet aus dem MARBURGschen Institut über Ganglienzelleinschlüsse und Kerndegenerationen bei multipler Sklerose, die ein analoges Verhalten zeigen wie bei der Encephalitis lethargica. Er gibt auch an, mit meiner Methode wie mit der von JAHNEL versucht zu haben, Spirochäten bei der multiplen Sklerose nachzuweisen. In seinen Präparaten habe er trotz aller Bemühungen nicht ein einziges Mal einwandfrei eine Spirochäte nachweisen können. An einzelnen Schnitten hätten sich Gebilde gezeigt, die man bei oberflächlicher Betrachtung wohl als Spirochäten hätte bezeichnen können, bei genauer Durchsicht mit der Immersion seien diese Gebilde aber durchgängig als Achsenzylinderfragmente aufzuklären gewesen. Stellenweise seien wohl spirochätenartige Formen zu sehen gewesen, die sich bei starker Vergrößerung aber als aus kleinsten Granulis zusammengesetzt erwiesen hätten. Bei den Mängeln, die der Technik der Spirochätenfärbung noch immer anhafte, erscheine es begreiflich, daß an dem kleinen Material von 4 Fällen die Ungunst der Verhältnisse eine Färbung der Spirochäten nicht möglich gemacht habe. Unzweifelhaft sei das, was ich gezeigt habe, Spirochäten, aber wie schon MARBURG bemerkt habe, sei es nicht unmöglich, daß es sich bei meinen spirochätenpositiven Fällen um eine Komplikation mit Syphilis handle, was erwiesenermaßen bei der multiplen Sklerose vorkomme. Die von mir beschriebenen Silberniederschläge habe er gefunden, jedoch sei er nicht geneigt, diese in irgend einer Weise auf zerfallene Spirochäten zu beziehen. Man wird aus diesen Angaben NISHIIS entnehmen können, daß es ihm zunächst im wesentlichen um die Darstellung argyrophiler Granula und oxychromatischer Kerndegeneration in den Nervenzellen bei multipler Sklerose gehandelt hat und daß er mit meiner früheren Versilberungstechnik nach Spirochäten, allerdings ohne Erfolg, suchte.

Von REDLICH veranlaßt hat MÜLLER Untersuchungen angestellt und in einer Sitzung des Vereins für Psychiatrie und Neurologie in Wien am 12. 2. 1929 kurz darüber berichtet. In einem mir allein zugänglichen Referat der Klinischen Wochenschrift heißt es: „MÜLLER zeigt Präparate von Spirochäten bei Paralyse, ferner Präparate von multipler Sklerose mit spirochätenähnlichen Befunden“. Späterhin haben dann SCHEINKER und STENGEL in Wien „an zahlreichen Stücken“ meine Spirochätenfärbung angewendet. STENGEL konnte keine positiven Befunde erheben. Hingegen fand sich in einem der Präparate von SCHEINKER ein elektiv imprägniertes spirochätenähnliches Gebilde¹, andere Elemente seien in den Präparaten nicht imprägniert. Der Schnitt stammte aus einem Rückenmarksherd, Gegend des Vorderhorns. Der Befund wird an dieser Stelle nur erwähnt, auf die Argumente, die für oder gegen die Spirochätennatur des imprägnierten Gebildes sprechen, nicht eingegangen. Die Untersuchungen an diesem Fall sollen von SCHEINKER im Rahmen seiner Spirochätenstudien fortgesetzt werden. Der Fall betraf ein 20jähriges Mädchen, dessen multiple Sklerose mit Syringomyelie kompliziert war.

¹ Abb. 4 der STENGELschen Arbeit, Z. Neur. 122, 804.

REDLICH selbst hat noch im gleichen Jahre sich zu der Spirochätennatur der Erreger der multiplen Sklerose (auf der Tagung der Gesellschaft deutscher Nervenärzte 1929) geäußert. Wenn man die infektiöse Genese der multiplen Sklerose annehme, so erscheine die Spirochätennatur der Erreger wenigstens für die gewöhnlichen Fälle von multipler Sklerose plausibel. Es sei bekannt, daß seit Jahren von den verschiedensten Seiten nach Spirochäten bei der multiplen Sklerose gesucht und solche auch gefunden worden seien. Aber alle diese früheren Befunde und Versuche seien bisher absolut unzureichend, viel ernster seien meine Untersuchungen. Er habe meine für die Darstellung der Spirochäten ausgezeichnete Färbungsmethode, auch in ihrer letzten Verbesserung, in mehreren Fällen von multipler Sklerose, darunter einem mit relativ raschem Verlauf, ausgeprobt. Unter anderen sei auch in Herden am 3. Ventrikel nach Spirochäten gesucht und dort allerlei gesehen worden, was an die von mir beschriebenen Degenerationsformen der Spirochäten und Trümmerhaufen erinnere. Auch in Rückenmarksherden seien Gebilde von ihm gesehen worden, die an Spirochäten erinnern. REDLICH demonstriert die Photographien, bezweifelt aber, ob es richtige Spirochäten seien. Jedenfalls seien wir noch nicht so weit, daß wir Spirochäten als Erreger der multiplen Sklerose als erwiesen annehmen müssen. So lange dies nicht der Fall sei, seien gewisse Bedenken mehr allgemeiner Natur gegen die infektiöse Natur der multiplen Sklerose noch nicht als gänzlich unangebracht anzusehen.

Endlich muß ich noch auf den Befund des letzten Bearbeiters dieser Frage, LÜTHY, aus dem JAKOBschen Laboratorium eingehen. Wie JAKOB, so hat auch er die Trümmerfelder gefunden, darauf sind wir ja bereits früher eingegangen. LÜTHY betont mit vollem Recht, daß sich einzeln vorkommende Spirochäten außerordentlich schwer einwandfrei photographieren lassen, weil sie kaum ganz in eine optische Ebene fallen. Zweifler seien durch Photogramme schwer zu überzeugen. Dagegen scheint es mir unrichtig, eine Verwechslung angesilberter Gliafasern mit Spirochäten für möglich zu halten. Die von mir als Übergangsformen bezeichneten Stäbchen oder Fädchen mit Ösen, Wellen, Schlingen hat auch LÜTHY gefunden, er bildet ein solches Fädchen mit Öse aus seinem Fall 1 ab. Dieser Fall ist aber nach einer späteren Arbeit¹ mit einer senilen Demenz kombiniert und der Krankheitsfall selbst ist mindestens 19 Jahre alt. Drusen als Substrat der senilen Demenz sind in diesem Fall auch histologisch gefunden worden. Ich würde es für außerordentlich verfehlt halten, einen derartigen Fall überhaupt für eine positive oder negative Entscheidung der Spirochätennatur irgendwelcher aufgefundener Gebilde (bei jedem Versilberungsverfahren) zu verwenden, da sich bekanntlich sehr viele Bestandteile der Drusen stark argyrophil erweisen. Ich gebe LÜTHY vollkommen recht, wenn er das von ihm abgebildete Fädchen als undefinierbar erklärt und darin irgendeinen Gewebsbestandteil trotz seiner scharfen Abgrenzung gegen das umliegende Gewebe sieht.

Überblicken wir die bisherigen Nachprüfungen, so dürfen wir abschließend sagen, daß es sich bei allen Angaben anderer Untersucher bisher um negative Befunde gehandelt hat. Wer die Schwierigkeit der Versilberungstechnik kennt und wer weiß, einer wie gründlichen Einarbeitung es in jedes neue Versilberungsverfahren bedarf, der wird hierüber nicht erstaunt sein. Auch ist ja zu bedenken, daß die meisten der Nachuntersucher nicht unmittelbar aus meiner Hand das Verfahren übernommen haben und daß sie alle mit einem in der Hand des Neulings sehr empfindlichen Verfahren gearbeitet haben. Ich habe auch selbst das Gefühl gehabt, daß die Nachprüfung mit allen und auch meinen eigenen früheren Versilberungsverfahren außerordentlich schwer ist, habe ich doch selbst viele Jahre gebraucht, bis mein Verfahren zu einer mich völlig befriedigenden Darstellung der Syphilisspirochäten ausgearbeitet war. Ich habe deshalb den wenigen Untersuchern, denen ich mein Verfahren überlassen habe, dringend angeraten, doch zuerst eine Einarbeitung mit Material von progressiver Paralyse vorzunehmen und dann erst die multiple Sklerose anzugreifen. Dies ist aber keineswegs überall geschehen.

Wenn wir ferner bedenken, daß das frühere Verfahren, das allein in der Hand

¹ Z. Neur. 130, 233.

der Nachuntersucher war, immer nur ganz kleine Teile des Gehirns und Rückenmarks verarbeiten konnte, so war es für mich auch aus dem Grunde der Erleichterung der Nachprüfung meiner Ergebnisse schließlich zu einer dringenden Notwendigkeit geworden, ein Verfahren für die Verarbeitung großer Gefrierschnitte auszuarbeiten. Dies ist ja nunmehr gelungen und diese Methode wenden wir jetzt seit dem Jahre 1929 fast ausschließlich an. Ich rate jedem künftigen Untersucher sich derselben zu bedienen.

Wir gehen so vor, daß wir große Teilschnitte von einer ganzen Hemisphäre oder große Längsschnitte durch das Rückenmark anlegen, diese mit dem geschilderten (S. 286) Versilberungsverfahren verarbeiten, dann stellen wir den Typus und die Häufigkeit der vorkommenden Silberzellen innerhalb von Entmarkungsherden fest, schneiden aus der großen Scheibe einen Teilblock heraus und verarbeiten diesen womöglich in Serien mit derselben Methode für sich weiter.

Unbedingt erforderlich ist dabei, die Schnittdicke von 60 μ beizubehalten, weil auf diese Weise die Silberzellen am besten zur Darstellung kommen und außerdem mit dem dicken Schnitt eine größere Gewebsmasse betrachtet werden kann.

Mein Versilberungsverfahren habe ich jahrelang *vor* jeder Veröffentlichung ausgeprobt, weil ich es vermeiden wollte, daß dieses Verfahren in der Hand ungeübter Untersucher zu Versagern führte. Ich habe deshalb auch zunächst davon abgesehen, ~~nach~~ meinem ersten Bericht über die Spirochätenfunde im Jahre 1928 allgemein zugängliche Angaben über das Verfahren zu machen und wollte nur einzelnen mir zuverlässig erscheinenden Arbeitern die Methode zur Verfügung stellen.

Wenn ich mich jetzt entschlossen habe, die Methode allgemein zugänglich zu veröffentlichen, so habe ich für alle diejenigen, die sich mit ihr beschäftigen wollen, eine möglichst ausführliche Darstellung wählen müssen, weil die Nachprüfung eines derartig brennenden Problems ja nur dann exakt geschehen kann, wenn die Hilfsmittel für diese Nachprüfung in einer Weise dargestellt sind, daß auch die geringsten Mißverständnisse vermieden werden. Trotzdem bin ich überzeugt, daß die Methode immer noch denjenigen, die sich damit *ohne Vorkenntnisse in den Versilberungsverfahren* befassen wollen, Schwierigkeiten bereiten wird.

Wenn nunmehr, was ich von Herzen wünschen möchte, Nachuntersuchungen in größerem Umfang bei geeigneten Fällen mit der von mir angegebenen Methode und nach gründlicher Einarbeitung mit syphilisspirochätenhaltigem Hirnmaterial stattfinden, so werden — davon bin ich überzeugt — auch andere Untersucher zu denselben Ergebnissen wie ich kommen.

Die bisherige Ergebnislosigkeit der Nachprüfungen hat ihren Grund in technischen Mängeln, nicht in der *Sache* selbst. Mit meinen Parasitenbefunden sind diese wenigen negativen Ergebnisse selbstverständlich *nicht unvereinbar*. Künftige *eingehende* Nachprüfungen werden sich mit meinen Resultaten völlig decken.

9. Künftige Aufgaben der Forschung.

Wir sind im Begriff, einen neuen Einblick in die ursächliche Entstehung der multiplen Sklerose, dieses häufigen und zerstörenden organischen Nervenleidens, zu gewinnen. Zu verlangen ist jetzt ein weiterer Ausbau der ätiologischen

Forschung. Langsam sind die Breschen in die Mauer des ätiologischen Dunkels dieser Krankheit geschlagen worden. Und doch, wenn wir bedenken, daß die multiple Sklerose nicht nur als für sich bestehendes einheitliches Leiden des Zentralnervensystems, sondern überhaupt vor 100 Jahren noch völlig unbekannt war, daß noch im Jahre 1856 eine Übersicht über *alle* bisher bekannten Fälle des Leidens nur auf die Zahl von 15 im ganzen kam (VALENTINER), so müssen wir eine große Erweiterung unseres Wissens buchen. Im Jahre 1917 konnte mit Hilfe des Tierexperiments zum ersten Mal auf Spirochäten als etwaige Krankheitserreger hingewiesen werden, in der Folgezeit erhob eine Reihe von Untersuchern immer wieder zu Gunsten der Spirochätenätiologie sprechende Befunde bei Überimpfungsversuchen auf das Tier und bei Dunkelfelduntersuchungen von menschlichem Gehirngewebe, während eine Mehrzahl anderer Forscher nur über vollständig negative Ergebnisse berichten konnte. Damit war es nunmehr zur unabweislichen Forderung geworden, das histopathologisch-parasitologische Nachsuchen derart zu gestalten und auszubauen, daß der Nachweis in einem *dauernd zur Verfügung stehenden menschlichen Untersuchungstoff* möglich wurde. Dies ist nunmehr gelungen.

Da mir aber die Beweisführung bisher nur in wenigen Fällen möglich war, darf ich die Bitte um weitere Unterstützung mit Untersuchungsmaterial aussprechen und die Forderung erheben, daß nunmehr auch andere Untersucher mit der von mir angegebenen Art des Vorgehens den Nachweis der Spirochaeta myelophtora zu führen versuchen.

Besonders wertvoll für diesen Nachweis dürfte das Gehirn und Rückenmark von *jugendlichen* Kranken und von Krankheitsfällen mit *kurzer* Krankheitsdauer sein. Man sollte das *ganze Zentralnervensystem* derartiger Fälle zur Verfügung haben. Einzelne kleine Gewebsblöckchen zu untersuchen, hat keinen Zweck. Gehirn und Rückenmark müssen möglichst bald nach dem Tode seziiert werden und gleich in Formol eingelegt werden. Wenn eine Zerschneidung des Gehirns sich nicht umgehen läßt, so sollte diese nur in wenigen frontalen Schnitten geschehen, damit die Herstellung großer zusammenhängender mikroskopischer Untersuchungsflächen möglich bleibt. Hat man sich derartiges Untersuchungsmaterial gesammelt, so kann man damit an den parasitologischen Nachweis herangehen und vor allem auch die Gewebsveränderungen unter dem neuen Gesichtspunkt der Gewebsreaktionen gegen den Erreger und seine Bestandteile betrachten.

Eine weitere Forderung bezieht sich auf die Vervollkommnung unserer *Diagnostik*. Wir werden auf klinischem Gebiet hier kaum mehr neues zu Tage fördern können, dagegen eröffnen die neuen Ergebnisse den Ausblick auf die Möglichkeit der Gewinnung einer spezifischen serologischen Reaktion des Liquor cerebrospinalis. Vor allem werden wir dabei von den grundlegenden LANDSTEINERSCHEN Entdeckungen über die Antigennatur lipoider Stoffe und von den hieran anschließenden Untersuchungen der SACHSSCHEN Schule auszugehen haben; ich vermute hier ein dankbares Feld für die serologische Forschung. Vielleicht kommen wir dann mit serologischer Hilfe zu einer besseren Abgrenzung der echten multiplen Sklerosen von anderen Krankheiten, deren Zugehörigkeit zu diesem Leiden noch heute strittig ist (akute multiple Sklerose, Encephalomyelitis disseminata, Encephalitis pontis et cerebelli, diffuse Sklerose im Sinne der sklerosierenden Hemisphärenmarkentzündung).

Geographisch-statistische Forschungen über die Häufigkeit der multiplen Sklerose in den verschiedenen Erdteilen und Ländern und die Erfassung der Häufigkeitsunterschiede in den einzelnen Bevölkerungsschichten und Berufen könnten uns Aufklärung über mögliche Infektionsquellen geben. Hier liegen ja schon verheißungsvolle Anfänge vor. Bei der Suche nach den Infektionsquellen werden wir auch auf Gruppeninfektionen, vor allem solche familiärer und konjugaler Art zu achten haben.

Die Ausbreitung des Virus im Gehirn weist unbedingt auf ein Vorhandensein desselben im *Liquor cerebrospinalis* hin. Das innere Höhlensystem des Gehirns dürfte als eine vom Virus bevorzugte Eintrittspforte in das eigentliche zentralnervöse Gewebe hinein gelten und dies kann kaum anders als mit dem Aufenthalt des Virus im Liquor erklärt werden. Auffällig ist die starke Zerfallsneigung der Spirochäten im Parenchym und im adventitiellen Lymphraum; die Neigung des Krankheitsprozesses zum Fortschreiten läßt sich am besten mit Nachschüben der Erreger aus freilich noch ganz unbekanntem Reservestellungen und Schlupfwinkeln erklären. Vielleicht ist es der Liquorraum. Wir werden demnach bestrebt sein müssen, mit Hilfe von Anreicherungsverfahren die etwa im Liquor vorhandenen Keime sichtbar zu machen, indem wir den Liquor einzuengen versuchen, indem wir ferner mit Hilfe von Kulturverfahren die geringe Anzahl der im Liquor vorhandenen Keime zu vermehren trachten und indem wir uns schließlich des Tierexperiments als eines lebendigen Kulturapparates bedienen. Gefordert werden also von neuem tierexperimentelle Untersuchungen. Hier scheint es mir wichtig, nicht wahllos vorzugehen, sondern von der Überimpfung des Liquors alter chronischer stationärer oder langsam progredienter Fälle ganz abzusehen und nur mit Liquor des in akutem oder frischerem Stadium sich befindenden Kranken zu arbeiten. Insbesondere dürften die uns Nervenärzten ja seltener vorkommenden Fälle mit frischen Krankheitsprozessen am Opticus oder an anderen Hirnnerven für die Liquorgewinnung und Verimpfung heranzuziehen sein. Eine enge Zusammenarbeit zwischen Augenarzt und Experimentator ist erforderlich. Vor allem müssen wir versuchen, zu Tierpassagen zu kommen, die uns eine Verfügung über den Infektionskeim jederzeit ermöglichen und therapeutische Untersuchungen am Tier gestatten.

Wir kennen die *natürlichen Eintrittspforten des Erregers in den menschlichen Körper* nicht. Wir wissen nicht, auf welche Weise er in den Körper des später Erkrankenden hinein kommt und wie er sich in diesem ausbreitet. Ganz unbekannt ist uns auch das Vorkommen des Erregers in der Natur außerhalb des menschlichen Körpers und sein biologisches Verhalten. Vielleicht bedarf der Erreger als Übergangsstadium eines Aufenthaltes in einem anderen tierischen Organismus. Die Vermutung, die ich früher einmal geäußert habe, daß Zecken als Zwischenträger des Erregers in Frage kämen, muß auch auf andere Arthropoden ausgedehnt werden. Diesen Zweig künftiger Forschung können wir aber erst dann in Angriff nehmen, wenn wir die ganze Eigenart des Erregers in allen seinen biologischen Abwandlungen innerhalb des befallenen Menschen oder des künstlich infizierten Tieres überblicken. Dann wird es der Zusammenarbeit des Neurologen mit dem Zoologen bedürfen.

Schließlich werden wir aus dem neuen Einblick in die Ätiologie einen Gewinn für unsere *Therapie* zu ziehen versuchen. Die gegen bekannte Spirochätosen gerichtete und erfolgreiche Therapie hat in ihrer Anwendung auf die multiple

Sklerose versagt. Wir haben ja auch in übergroßer Neigung zur Verallgemeinerung alle möglichen Salvarsanpräparate neben anderen gegen Protozoen- und Spirochäteninfektionen mit Erfolg benützte chemische Heilmittel (Antimonpräparate, Germanin) verwandt und selbst die neuzeitliche Infektionstherapie der Malaria- und Recurrensbehandlung für die Heilung der multiplen Sklerose zu verwerten gesucht. Ich muß sagen, daß mich die bisherigen Heilerfolge mit all diesen Mitteln nicht begeistern können.

Von einer *unmittelbar gegen den Erreger gerichteten Therapie* würden wir uns am meisten erwarten. Sie fehlt freilich noch völlig. Wenn es richtig ist, daß die Krankheitserreger vom inneren Höhlensystem des Gehirns und überhaupt von den mit Liquor gefüllten Hohlräumen aus in das Zentralnervensystem eindringen und von hier aus sich ausbreiten, so wird man dem gesamten Liquorsystem bei unseren therapeutischen Bestrebungen besondere Aufmerksamkeit schenken müssen. Man wird dabei das Verhalten der pathologischen Reaktionen des Liquors, die ja bei multipler Sklerose besonders stark wechseln und die noch des Ausbaus im Sinne einer spezifischen Reaktion harren, zu beachten haben. Vor allem aber werden wir künftig auszuprobierende Mittel zum Angriff gegen den Erreger in das Liquorsystem bringen und von diesem aus eine therapeutische Beeinflussung der Erreger versuchen müssen. Selbstverständlich wird die Rückbildung schwerer Gewebdefekte nicht mehr erwartet werden können. Deshalb ist die *Frühdiagnose* besonders wesentlich; in dem frühen Stadium des Leidens wird eine energische Therapie einsetzen müssen, zu einem Zeitpunkt, wo während erster Schübe der Krankheitsprozeß an und für sich die Neigung zu weitgehender Rückbildung zeigt. Aus diesem Grunde werden wir in derartigen Fällen über den Wert unserer Therapie erst nach Jahren etwas auszusagen vermögen. Gerade die sehr häufig nicht dem Nervenarzt, sondern dem Augenarzt zugänglichen Anfangsstadien der multiplen Sklerose müßten sachgemäß behandelt werden. Man wird fragen, was unter sachgemäßer Behandlung zu verstehen sei, wo wir doch heute noch kein einigermaßen sicheres Heilverfahren gegen die multiple Sklerose haben. Nun, ich meine, daß Strychnineinspritzungen gegen eine Neuritis retrobulbaris oder Augenmuskellähmungen der multiplen Sklerose nicht die richtige Behandlungsform sind, sondern daß wir schon antiinfektiös mit Salvarsanpräparaten womöglich endolumbal vorgehen sollten.

Wenn wir viel Hirn- und Rückenmarksmaterial von multipler Sklerose untersucht haben, so wird uns immer wieder die Konsistenzveränderung der Herde gegenüber der unversehrten Umgebung auffallen, wodurch häufig eine starke Faltenbildung im glatt aufzulegenden Gewebsschnitt bedingt ist. Daß diese Konsistenzveränderung mit den geweblichen Krankheitsprozessen im Herd in Zusammenhang steht und irgendwie zu Lebzeiten schon vorhanden ist, darf wohl angenommen werden. Auch aus dem Befund der circumfokalen Areolierung ist auf außerordentlich starke Schwankungen des Gewebdruckes zwischen gesundem und krankem Gewebe zu schließen. Wir müssen deshalb unsere Kranken zur Vermeidung alles dessen auffordern, was zu einer Vermehrung solcher Schwankungen führen könnte. Hierher zu rechnen sind forzierte körperliche Anstrengungen und alle mit einer erheblichen, wenn auch nur vorübergehenden Erhöhung des Liquordruckes einhergehenden Vorgänge: Übermäßige Atembewegungen, starke Erschütterungen des Kopfes und der Wirbelsäule usw.

Die Frage ist auch, ob wir mit unseren Lumbal- oder Suboccipitalpunktionen nicht einen gewissen Schaden durch Erzeugung starker Druckschwankungen im Liquorraum verursachen. Ich habe jedenfalls im Anschluß an Lumbalpunktionen bei multipler Sklerose recht schwere Erscheinungen im Sinne eines starken Meningismus nicht selten gesehen, eine Erfahrung, die mir auch von anderer Seite bestätigt wird.

Die Wucherung des jungen Gitterfasergewebes, die sich in vielen, dabei noch frischen Herden der multiplen Sklerose findet, rechtfertigt nachträglich die therapeutische Anwendung von Fibrolysin. Jedoch glaube ich kaum, daß ein solches Mittel den Anreiz zur Gitterfaserwucherung beseitigen kann und wir haben ja tatsächlich die Fibrolysinbehandlung der multiplen Sklerose wieder aufgegeben. Ich hielte es auch nicht für richtig, lediglich gegen die Bindegewebswucherungen therapeutisch vorzugehen, denn bei ihnen handelt es sich ja um einen einzelnen histologischen *Begleitvorgang*. Wir müssen vielmehr alle unsere therapeutischen Bestrebungen zunächst gegen den Erreger selbst und dann erst gegen die von ihm verursachten einzelnen Gewebeschäden richten.

Vorbeugende Maßnahmen gegen die multiple Sklerose kennen wir nicht. Erst wenn wir die Verbreitung des Krankheitserregers außerhalb des menschlichen Körpers in der Natur kennen und wenn wir uns mit den Infektionsquellen und den Eintrittspferten des Erregers in den menschlichen Körper bekannt gemacht haben, besteht Aussicht auf einen prophylaktischen Schutz gegen dieses Leiden. Bis dahin ist aber der Weg noch weit und manche künftige Forschergeneration wird sich mit den pathogenetischen und therapeutischen Problemen der multiplen Sklerose abzumühen haben, bis der Stand der progressiven Paralyse erreicht ist, die, um mit einem Wort HOCHES zu schließen, bald nurmehr eine historisch interessante Krankheit sein wird.

Literatur.

Abschnitt I.

- CAJAL, RAMON Y (1): Beitrag zur Kenntnis der Neuroglia des Groß- und Kleinhirns bei der progressiven Paralyse mit einigen technischen Bemerkungen zur Silberimprägnation des pathologischen Nervengewebes. *Z. Neur.* **100**, 738 (1926).
 — (2): Contribución al conocimiento de la neuroglia normal del cerebro humano etc. *Trab.* **11** (1913).
 CHRISTELLER, ERWIN: Eine neue einfache Methode zur normalen und pathologischen Histotopographie der Organe. *Virchows Arch.* **252** (1924).
 DIETERLE, ROBERT R.: Method for demonstration of *Spirochaeta pallida* in single microscopic sections. *Arch. of Neur.* **18**, Nr 1 (1927).
 GYENES, E. u. F. STERNBERG: Über eine neue und schnelle Methode zum Nachweis der *Spirochaete pallida* in den Geweben. *Berl. klin. Wschr.* **1913**, Nr 49, 2282.
 JAHNEL, F. (1): Studien über die progressive Paralyse III. *Arch. f. Psychiatr.* **57**, 847 (1917).
 — (2): Weitere Erfahrungen über Spirochätenfärbungen im Nervengewebe. *Münch. med. Wschr.* **1920**, 1263.
 — (3): Ein Verfahren zur elektiven Spirochätendarstellung in einzelnen Schnitten des Zentralnervensystems. *Dtsch. med. Wschr.* **1920**, Nr 29.
 KANTSCHewa, M.: Über multiple miliare Lebernekrosen durch spirochätenähnliche Bakterien. *Z. Kinderheilk.* **34**, 169 (1922).
 KANZLER, R.: Eine neue Methode der Darstellung der *Spirochaeta pallida* im Gefrierschnitt des Zentralnervensystems. *Z. Neur.* **117**, 171 (1928).

- KOHLSCHÜTTER: Verh. schweiz. naturforsch. Ges. **2**, 110; Naturwiss. **1923**, 865.
 — u. E. EYDMANN: Liebig's Ann. **398**, 1 (1913).
- KRANTZ, W.: Eine einfache Methode zur Darstellung der Spirochaete pallida in Schnittpräparaten. Münch. med. Wschr. **1924**, Nr 19, 608-.
- KUFS, H. (1): Über die Verwendung der KANZLERSchen Methode der Darstellung der Spirochaeta pallida im Gehirn für die Allgemeinpathologie. Z. Neur. **117**, 175 (1928).
 — (2): Die histochemischen Grundlagen der Darstellung der Spirochaete pallida im Gefrierschnitt nach KANZLER und eine brauchbare Modifikation dieser Methode. Z. Neur. **118**, 516 (1929).
- LIESEGANG, R. E. (1): Die Kolloidchemie der histologischen Silberfärbungen. Kolloidchem. Beih. **3**, H. 1/2 (1911).
 — (2): Kolloidchemie, Wissenschaftl. Forschungsber. **6**, 2. Aufl. Dresden: Theodor Steinkopff 1926.
- LÜTHY, F.: Zur Frage der Spirochätenbefunde bei multipler Sklerose. Z. Neur. **128**, 290 (1930).
- NOGUCHI, H. (1): Studien über den Nachweis der Spirochaeta pallida im Zentralnervensystem bei der progressiven Paralyse und Tabes dorsalis. Münch. med. Wschr. **1913**, 739.
 — (2): „Berichtigung“ hierzu. Münch. med. Wschr. **1913**, 847.
- STEINER, G.: Über eine neue Spirochätendarstellung im Gefrierschnitt. Münch. med. Wschr. **1922**, Nr 4, 121.
- STREMPPEL, R. u. G. ARMUZZI: Die Methoden zum schnellen Nachweis von Syphilisspirochäten in Gefrierschnitten. Arch. f. Dermat. **149**, 370 (1925).
- VOIGT, J.: Das kolloide Silber. Leipzig 1929.
- WARTHIN u. STARRY: Second improved method for the demonstration of spirochaeta pallida in the tissues. J. amer. med. Assoc. **76**, 234 (1921).
- ZSIGMONDY, R.: Kolloidchemie, 5. Aufl. Allg. u. Spez. Teil. Leipzig 1925 u. 1927.

Abschnitt II.

- BELEZKY, W. K. u. R. M. UMANSKAJA: Die Recurrensspirochätose des zentralen Nervensystems des Menschen. Z. Neur. **129**, 20 (1930).
- BERGEL, S. (1): Die Syphilis im Lichte neuer experimentell-biologischer und immun-therapeutischer Untersuchungen. Jena: Gustav Fischer 1925.
 — (2): Weitere Mitteilungen zur Biologie und Färbung der Syphilisspirochäte. Klin. Wschr. **1929**, Nr 26, 1218.
- BIELSCHOWSKY, M.: Über Markfleckenbildung und spongiösen Schichtenschwund der Hirnrinde der Paralytiker. J. Psychol. u. Neur. **25**, 72 (1919).
- BORDA, J. T.: Paralyse générale progressive; contribution à l'étude de son anatomie et de son histologie pathologique. Rev. Asoc. méd. argent. **13**, 377 (1905).
- BUSCHKE u. KROÓ (1): Experimentelle Untersuchungen über die Immunität bei Recurrens und ihre Beeinflussung durch Salvarsan. Klin. Wschr. **1922**, Nr 47, 2323.
 — (2): Histologischer Nachweis von Spirochäten im Gehirnparenchym bei experimenteller Recurrens. Klin. Wschr. **1922**, Nr 50, 2470.
 — (3): Zur Frage der Superinfektion bei Spirochätenkrankheiten. Klin. Wschr. **1923**, Nr 13, 580.
- FISCHER, OSKAR (1): Über einen eigenartigen Markfaserschwund in der Hirnrinde bei Paralyse. Wien. klin. Wschr. **1906**, Nr 22.
 — (2): Über den fleckweisen Markfaserschwund in der Hirnrinde bei der progressiven Paralyse. Arb. dtsh. psychiatr. Klin. Prag 63. Berlin: S. Karger 1908.
 — (3): Die Lues-Paralysefrage. Ref. Verslg. dtsh. Irrenärzte **1909**. Allg. Z. Psychiatr. **66**, 373 (1909).
- FUNAKAWA, YUZO: Beteiligung der Sehrinde an dem histopathologischen Prozeß der progressiven Paralyse. Graefes Arch. **119**, 270 (1927).
- HAUPTMANN, A. (1): Über herdartige Spirochätenverteilung in der Hirnrinde bei Paralyse. Mschr. Psychiatr. **45**, H. 2/3 (1919).
 — (2): Spirochäten und Hirnrindengefäße bei Paralyse. Z. Neur. **57**, 122 (1920).
- HENNING, G.: Tierexperimentelle Untersuchungen an Recurrensspirochäten. Arch. f. Psychiatr. **65**, H. 1/3 (1922).

- HERMEL, H.: Über Spirochätenbefunde bei atypischen Paralyse. *Z. Neur.* **73**, 419 (1921).
- HERSCHMANN, H. (1): Über eine direkt nekrotisierende Form der Hirnsyphilis. *Dtsch. med. Wschr.* **1919**, 1171.
- (2): Über eine direkt nekrotisierende Form der Hirnsyphilis. (Miliare nichtgummöse Nekrosen in der Hirnrinde eines Paralytikers.) *Z. Neur.* **55**, 27 (1920).
- IGERSHEIMER, J.: Spirochätenbefunde an der Sehbahn bei Paralyse. *Dtsch. med. Wschr.* **1921**, Nr 26.
- MC INTOSH u. FIELDS: Parasyphilis of the nervous system. *Brain* **36**, I, 1 (1913).
- JAHNEL, F. (1): Über die Lokalisation der Spirochäten im Gehirn bei progressiver Paralyse. *Neur. Zbl.* **36**, 402 (1917).
- (2): Über das Vorkommen von Spirochäten im Kleinhirn bei der progressiver Paralyse. *Z. Neur.* **36**, 335 (1917).
- (3): Über Spirochätenbefunde in den Stammganglien bei Paralyse. *Mtschr. Psychiatr.* **42**, 58 (1917).
- (4): Paralyse und Tabes im Lichte der modernen Syphilisforschung. *Z. ärztl. Fortbildg* **1917**, Nr 14.
- (5): Über einige Beziehungen der Spirochäten zu dem paralytischen Krankheitsvorgang. *Z. Neur.* **42**, H. 1/2 (1918).
- (6): Über einige neuere Ergebnisse von Spirochätenuntersuchungen bei der progressiven Paralyse. *Allg. Z. Psychiatr.* **75** (1919).
- (7) Über das Vorkommen von Spirochäten in den perivasculären Räumen der weißen Substanz bei der Paralyse. *Mtschr. Psychiatr.* **45**, 46 (1919).
- (8): Die Spirochäten im Zentralnervensystem bei der Paralyse. *Z. Neur.* **73**, 310 (1921).
- (9): Über das Vorkommen der Spirochaeta Duttoni im Hirngewebe des Menschen (Paralytikers) während der Recurrensinfektion. *Münch. med. Wschr.* **1926**, 2015.
- u. F. LUKSCH: Über das Vorkommen der Spirochaete Obermeieri in der Hirnsubstanz des Menschen. *Med. Klin.* **1927**, 2003.
- JAKOB, A. (1): Über Entzündungsherde und miliare Gummen im Großhirn bei Paralyse (mit besonderer Berücksichtigung der Entzündungserscheinungen bei den Anfallsparalyse). *Z. Neur.* **52**, 7 (1919).
- (2): Einige Bemerkungen zur Histopathologie der Paralyse und Tabes mit besonderer Berücksichtigung des Spirochätenbefundes. *Arch. f. Psych.* **65**, H. 1/3 (1922).
- (3): Über den Befund von miliaren Gummen bei der Paralyse. *Z. Neur.* **102**, 313 (1926).
- (4): Über regionäre (areale) und laminäre Prozeßlokalisation bei den Geisteskrankheiten. *Allg. Z. Psychiatr.* **86**, 343 (1927).
- (5): Normale und pathologische Histopathologie des Großhirns. *Handbuch der Psychiatrie von ASCHAFFENBURG*, Leipzig-Wien, Bd. 1. 1927 u. Bd. 2. 1929.
- KIEWE, P.: Spirochäten und Silberzellen bei progressiver Paralyse. *Z. Neur.* **134**, 596 (1931).
- KREBSBACH, E.: Über Spirochätenbefunde im Kleinhirn bei progressiver Paralyse. *Inaug.-Diss. Freiburg i. Br.* 1919.
- KUFS, H. (1): Über den herdförmigen Markfaserschwund und über die polysklerotischen Formen der Paralyse. *Z. Neur.* **75**, 289.
- (2): Beiträge zur atypischen Paralyse — disseminierte Meningoencephalitis mit laminärer Rindenerweichung bei Paralyse, Pleuritis gummosa bei Paralyse, altes Hirngumma bei frischer Paralyse — und zur Enderteriitis syphilitica der kleinen Rindengefäße. *Z. Neur.* **106**, 518 (1926).
- (3): Infektionsbehandelte Paralyse und tertiäre Syphilis auf Grund der Beobachtung eines Falles von intensiv behandelter Paralyse mit gummöser Lebersyphilis. *Arch. f. Psychiatr.* **90**, 572 (1930).
- LEVADITI, C. mit R. SCHOEN u. M. v. SANCHIS-BAYARRI: Le virus syphilitique comporte-t-il un cycle évolutif dont le treponema pallidum n'est qu'une des phases connues? *Ann. Inst. Pasteur* **42**, 475 (1928).
- MARCUS, HENRY: Spirochaete pallida in den Plasmazellen bei der progressiven Paralyse. *Z. Neur.* **26**, 245.
- MÜHLPFORDT, H.: Spirochätenlipoproteid und Salvarsan. Eine Bemerkung zur Arbeit BERGELS in **1929**; 1218 dieser Wochenschrift. *Klin. Wschr.* **1929**, Nr 42, 1958.
- NEUMANN, F.: Bewegungsvorgänge beweglicher Mikroorganismen, insbesondere von Spirochäten, festgehalten mit dem Kinematograph. *Klin. Wschr.* **1929**, Nr 45, 2081.

- OPPENHEIM, G.: Zur pathologischen Anatomie der multiplen Sklerose mit besonderer Berücksichtigung der Hirnrindenherde. *Neur. Zbl.* 1908, Nr 19.
- PACHECO e SILVA u. CANDIDO DA SILVA: Memorias do Hospital de Juquery 3—4 (1926—27).
- PLAUT, F. u. G. STEINER: Über das Auftreten von Spirosomen und entzündlichen Veränderungen im Liquor bei Recurrenkranken. *Arch. Schiff- u. Tropenhyg.* 24, 33 (1920).
- SAITO: Die Hirnkarte des Paralytikers. *Arb. neur. Inst. Wien* 25 (1924).
- SCHAUDER, H.: Zur Frage der Spirochätenpersistenz im Zentralnervensystem und ihrer chemotherapeutischen Beeinflussbarkeit bei experimenteller Recurrens. *Arch. Schiff- u. Tropenhyg.* 32, 1 (1928).
- SCHOB: Über miliare Nekrosen und Abscesse in der Hirnrinde eines Paralytikers und ihre Beziehungen zur Spirochaeta pallida. *Z. Neur.* 95, 588 (1925).
- SIOLI, F. (1): Spirochätenbefunde bei LISSAUERScher Paralyse. *Arch. f. Psychiatr.* 61, H. 2 (1919).
- (2): Die Spirochaete pallida bei der progressiven Paralyse. *Arch. f. Psychiatr.* 60, 1.
- (3): Über Spirochäten bei Eндarteriitis syphilitica des Gehirns. *Arch. f. Psychiatr.* 66, 318 (1922).
- SPIELMEYER, W. (1): Über einige anatomische Ähnlichkeiten zwischen progressiver Paralyse und multipler Sklerose. *Z. Neur.* 1, 660 (1910).
- (2): Paralyse, Tabes, Schlafkrankheit. *Erg. Neur.* Jena: Gustav Fischer 1911.
- (3): Die Bedeutung des lokalen Faktors für die Beschaffenheit der Entmarkungsherde bei multipler Sklerose und Paralyse. *Arch. f. Psychiatr.* 74, 359 (1925).
- (4): Anatomie der Paralyse und Spirochätenbefunde. Eine Betrachtung über Forschung und Schriftstellerei. *Z. Neur. Orig.* 41, 433 (1918).
- (5): Über die pathologische Anatomie der progressiven Paralyse. *Schweiz. med. Wschr.* 55, 313.
- (6): Das Interesse am Studium der Kreislaufstörungen im Gehirn und die Paralyse-anatomie. *Wien. klin. Wschr.* 1928, 1011.
- STEINER, G. (1): Über das Verhalten des Syphiliserregers im Zentralnervensystem. *Straßburg. med. Ztg.* 14, H. 5, 103 (1917, Mai).
- (2) Über die Entmarkungsflecken bei progressiver Paralyse. *Verslg südwestd. Neur. u. Irrenärzte Baden-Baden* 1922. *Zbl. Neur.* 30, 206 (1922).
- (3): Hirnrinde und Subcortex bei progressiver Paralyse. *Vortr.* 50. *Jverslg südwestd. Psychiatr. Würzburg.* *Arch. f. Psychiatr.* 83, 104 (1923).
- (4): NISSLS Paralysestudien und der heutige Stand der Metasyphilislehre. *Arch. f. Psychiatr.* 87, 126 (1929).
- (5): Krankheitserreger und Gewebefund bei progressiver Paralyse (Pathogenese des herdförmigen Markscheidenzerfalls). *Z. Neur.* 131, 632 (1931).
- (6): Über Wanderung und Untergang der Spirochaeta pallida im Zentralnervensystem bei progressiver Paralyse. *Z. Neur.* 134, 556 (1931).
- STRÄUSSLER, E. u. G. KOSKINAS (1): Über den Einfluß der Malariabehandlung der progressiven Paralyse auf den histologischen Prozeß. *Wien. med. Wschr.* 1923, 733.
- (2): Weitere Untersuchungen über den Einfluß der Malariabehandlung der progressiven Paralyse auf den histopathologischen Prozeß. *Z. Neur.* 97, 176 (1925).
- STREMPPEL, R. u. G. ARMUZZI: Experimentelle Untersuchungen über lokale Rezidivbildung beim syphilitisch infizierten Kaninchen nach Excision des primären Impfherdes. *Dermat. Z.* 48, H. 3/4.
- TUCZEK, F. (1): Über die Anordnung der markhaltigen Nervenfasern in der Großhirnrinde und über ihr Verhalten bei der Dementia paralytica. *Neur. Zbl.* 1, 315 u. 337 (1882).
- (2): Weitere Mitteilung über den Schwund markhaltiger Nervenfasern in der Großhirnrinde bei der Dementia paralytica. *Neur. Zbl.* 2, 147 (1883).
- (3): Sklerose der Markleiste des Großhirns bei der Dementia paralytica. *Neur. Zbl.* 2, 149 (1883).
- (4): Beiträge zur pathologischen Anatomie und zur Pathologie der Dementia paralytica. 8°. Berlin 1884.
- VALENTE, P.: Sur l'étiologie et la pathogénie de la paralysie générale. *Arqu. Inst. bacter. Camara Pestana (port.)* 5, H. 1 (1918).

Abschnitt III.

- ADAMS, K., BLACKLOCK, DUNLOP u. SCOTT: An investigation into the pathogenesis of disseminated sclerosis. *Quart. J. Med.* **17**, Nr 66 (1924).
- ASKANAZY, M.: Stromafunktionen. *Münch. med. Wschr.* **1923**, Nr 34/35.
- BORST, M.: Zur pathologischen Anatomie und Pathogenese der multiplen Sklerose des Gehirns und Rückenmarks. *Beitr. path. Anat.* **21**.
- BRAXTON HICKS, HOCKING u. PURVES-STEWART: Disseminated sclerosis. Pathological and biochemical changes produced by a „Virus“ cultivated from the cerebrospinal fluid. *Lancet*, 22. März **1930**, 612.
- BÜSCHER, J.: Spirochätenbefund bei multipler Sklerose. Ein Beitrag zur Pathogenese. *Arch. f. Psychiatr.* **62**, 426 (1920).
- BULLOCK, W. E.: The experimental transmission of disseminated sclerosis to rabbits. *Lancet* **185**, 1085 (1913).
- CHEVASSUT, K.: The aetiology of disseminated sclerosis. *Lancet*, 15. März **1930**, 552.
- COLLINS, J. u. H. NOGUCHI: An experimental study of multiple sclerosis. *J. amer. med. Assoc.* **81**, 2109—2112, 22. Dez. 1923.
- DAWSON, J.: The histology of disseminated sclerosis. Edinburgh: Grant & Son 1916.
- DOINIKOW, B.: Über Re- und Degenerationserscheinungen an Achsenzylindern bei der multiplen Sklerose. *Z. Neur.* **27**, 151 (1915).
- DÜRCK, H.: Über die mit herdförmigen Gliaproduktionen einhergehenden Erkrankungen des Zentralnervensystems. *Arch. Schiffs- u. Tropenhyg.* **29**, 43 (1925).
- FALKIEWICZ, T.: Zur Pathogenese der multiplen Sklerose. Ein Beitrag zur Frage der Herdbildung bei dieser. *Arb. neur. Inst. Wien* **28**, 172 (1926).
- HERRMANN, G. (1): Ein Fall von aufsteigender akuter multipler Sklerose. *Z. Neur.* **114**, 804 (1928).
- (2): Herde im Corpus geniculatum laterale bei multipler Sklerose. *Z. Neur.* **118**, 405 (1929).
- HOCHE: Die Heilbarkeit der progressiven Paralyse. *Arch. f. Psychiatr.* **60**, H. 1, 316 (1918).
- HORTEGA, R. (1): La microglia y su transformación en células de bastoncito y en cuerpos granuloso-adiposos. *Cajal, Trab.* 1919.
- (2): Histogénesis y evolución normal, éxodo y distribución regional de la microglia. *Arch. de Neur.* **11**, Nr 3 (1921).
- JAHNEL, F. (1): Vergleichende Krankheitsforschung und Ätiologie. *Verh. Ges. dtsh. Nervenärzte.* Leipzig: F. C. W. Vogel 1929.
- (2): Pathologische Anatomie der progressiven Paralyse. *Handbuch der Geisteskrankheiten*, Bd. 11, Spez. Teil VII. Berlin: Julius Springer 1930.
- KALBERLAH, F.: Zur Ätiologie der multiplen Sklerose. *Berl. klin. Wschr.* **35**, 302 (1898).
- KLENEBERGER, E.: Die heutigen Auffassungen der verschiedenen Formen der Bakterienzellen einer Art. *Klin. Wschr.* **1931**, Nr 11, 481.
- KUCZYNSKI: Der Erreger des Gelbfiebers. Berlin: Julius Springer 1929.
- KUHN u. STEINER (1): Über die Ursache der multiplen Sklerose. *Med. Klin.* **13**, Nr. 38, 668 (1917).
- (2): Über die Ursache der multiplen Sklerose. II. Mitt. *Z. Hyg.* **90**, 417.
- LEVADITI, C., SANCHIS-BAYARRI u. R. SCHOEN: Neuro-infections auto-stérilisables (Encéphalite. *Herpès, Rage*.) *C. r. Soc. Biol. Paris* **98**, 911.
- MANTEUFFEL u. HERZBERG: Weitere Untersuchungen über die Bedeutung des *Bacillus hepatodystrophicans* (KUCZYNSKI) für die Gelbfieberätiologie. *Klin. Wschr.* **1931**, Nr 9, 395.
- MARBURG, O. (1): Die sog. akute multiple Sklerose (*Encephalomyelitis periaxialis scleroticans*). *Jb. Psychiatr.* **27**, 211 (1906).
- (2): Multiple Sklerose in LEWANDOWSKYs *Handbuch der Neurologie*. 2. Spez. Neur. Bd. 1, S. 911 (1911).
- (3): Marburg, Diskussionsbemerkung. *Verh. Ges. dtsh. Nervenärzte*, 18. Jverslg Hamburg **1929**. Leipzig: F. C. W. Vogel 1929. 330.
- METZ, A.: Die drei Gliazellarten und der Eisenstoffwechsel. *Z. Neur.* **100**, 428 (1926).
- u. H. SPATZ: Die HORTEGAschen Zellen (das sog. „dritte Element“) und über ihre funktionelle Bedeutung. *Z. Neur.* **89**, 138 (1924).
- MÜLLER: *Klin. Wschr.* **8**, Nr 21, 1007, *Verh.ber.*

- MÜLLER, E.: Die multiple Sklerose des Gehirns und Rückenmarks. Jena: Gustav Fischer 1904.
- NISHII, R.: Untersuchungen über das Vorkommen von Spirochäten und „minute bodies“ bei der multiplen Sklerose. Arb. neur. Inst. Wien **31**, 153 (1929).
- NONNE (1): Diskussionsbemerkung. Verh. Ges. dtsh. Nervenärzte. 18. Jverslg Hamburg **1929**, 331. Leipzig: F. C. W. Vogel 1929.
- (2): Diskussionsbemerkung. Verh. Ges. dtsh. Nervenärzte 19. Jverslg Würzburg **1929**, 103. Leipzig: F. C. W. Vogel 1929.
- PETTE, H. (1): Diskussionsbemerkung. Verh. Ges. dtsh. Nervenärzte 18. Jverslg Hamburg **1929**, 329. Leipzig: F. C. W. Vogel 1929.
- (2): Infektion und Nervensystem. Ref. 19. Jverslg Ges. dtsh. Nervenärzte Würzburg **1929**. Leipzig: F. C. W. Vogel 1929.
- PLAUT, F. (1): Diskussionsbemerkung. Verh. Ges. dtsh. Nervenärzte Würzburg **1929**, 105. Leipzig: F. C. W. Vogel 1929.
- (2): Weitere Untersuchungen über die mangelnde Tierpathogenität der Syphilispirochäten des Paralysegehirns. (Versuche an Mäusen und Kaninchen.) Z. Neur. **127**, 709 (1930).
- (3): Über die Beteiligung des Gehirns der Laboratoriumstiere bei experimenteller Syphilis. Z. Neur. **128**, 413 (1930).
- POLLAK, E.: Ein Beitrag zur Kenntnis des Zusammenhanges von multipler Sklerose und Syphilis. Arb. neur. Inst. Wien. **21**, 105 (1914).
- PONDMAN, A. B. F. A. u. H. ALDERSHOFF: Experimentelle Untersuchungen über Encephalitis post vaccinationem. I. Mitt. Zbl. Bakter. I. Orig. **107**, 433 (1928).
- PURVES-STEWART: A specific vaccine treatment in disseminated sclerosis. Lancet, 15. März **1930**, 560.
- REDLICH, E. (1): Gibt es Beziehungen der multiplen Sklerose zur hereditären, kongenitalen Lues? Wien. med. Wschr. **1928**, Nr 28.
- (2): Diskussionsbemerkung. Verh. Ges. dtsh. Nervenärzte Würzburg **1929**, 95. Leipzig: F. C. W. Vogel 1929.
- SCHINKER: s. bei STENGEL.
- SCHLOSSBERGER, H.: Experimentelle Untersuchungen über das Eindringen der Syphilispirochäten in das Zentralnervensystem von Mäusen und Kaninchen. Arb. Inst. exper. Ther. Frankf. **1928**, H. 21, 344.
- SCHOB, F. (1): Ein Beitrag zur pathologischen Anatomie der multiplen Sklerose. Mschr. f. Psychiatr. **22**, 62 (1907).
- (2): Diskussionsbemerkung. Verh. Ges. dtsh. Nervenärzte Dresden **1930**, 138.
- SIEMERLING, E.: Spirochäten im Gehirn eines Falles von multipler Sklerose. Berl. klin. Wschr. **1918**, Nr 12, 273.
- u. RAECKE: Beitrag zur Klinik und Pathologie der multiplen Sklerose mit besonderer Berücksichtigung ihrer Pathogenese. Arch. f. Psychiatr. **53**, 385 (1914).
- SPATZ, H.: Encephalitis. Handbuch der Geisteskrankheiten Bd. 11, Spez. Teil VII. Berlin: Julius Springer 1930.
- SPEER, E.: Spirochätenfund im menschlichen Zentralnervensystem bei multipler Sklerose. Münch. med. Wschr. **1921**, Nr 14, 425.
- SPIELMEYER (1): Die zentralen Veränderungen beim Fleckfieber und ihre Bedeutung für die Histopathologie der Hirnrinde. Z. Neur. **47**, H. 1/3 (1919).
- (2): Histopathologie des Nervensystems. Berlin: Julius Springer 1922.
- (3): Infektion und Nervensystem. Pathologisch-anatomischer Teil. Verh. Ges. dtsh. Nervenärzte, 19. Jverslg Würzburg **1929**, 86. Leipzig: F. C. W. Vogel 1929.
- STEINER, G. (1): Über experimentelle multiple Sklerose. 44. Wanderverslg südwestdtsh. Neur. u. Irrenärzte Baden-Baden **1919**. Arch. f. Psychiatr. **61** (1919).
- (2): Über den gegenwärtigen Stand der Erforschung der multiplen Sklerose. Erg. inn. Med. **21** (1922).
- (3): Untersuchungen zur Pathogenese der multiplen Sklerose. Wiss. Sitzg dtsh. Forschungsanst. Psychiatr. München, 26. Juli 1927. Zbl. Neur. **47**, 701.
- (4): Spirochäten im menschlichen Gehirn bei multipler Sklerose. Nervenarzt **1928**, H. 8.
- (5): Demonstration von Spirochäten im menschlichen Gehirn bei multipler Sklerose. Dtsch. Z. Nervenheilk. **107** (1928).

- STEINER, G. (6): Zur Pathogenese der progressiven Paralyse. Arch. f. Psychiatr. **74**, 457 (1925).
- (7): Zur Pathogenese der progressiven Paralyse. Jkurse ärztl. Fortbildg, Mai **1928**.
- (8): Über das Problem der Erregerpersistenz im Zentralnervensystem. Dtsch. Z. Nervenheilk. **111** (1929).
- (9): Zur Histopathogenese der multiplen Sklerose. Verh. Ges. dtsch. Nervenärzte Dresden **1930**, 133. Leipzig: F. C. W. Vogel 1930.
- (10): Multiple und diffuse Sklerose. Handbuch der Geisteskrankheiten, Bd. 11, Spez. Teil VII, S. 289.
- HENNING u. STEINFELD: Experimentelle Untersuchungen zur Pathologie und Therapie der Spirochätenkrankheiten. IV. Über das Verhalten der Recurrensspirochäten in der Haut des Normal- und des Immuntieres. Klin. Wschr. **1926**, Nr 35.
- u. H. SCHAUDER: Experimentelle Untersuchungen zur Pathologie und Therapie der Spirochätenkrankheiten. II. Zur Frage der Spirochätenpersistenz im Zentralnervensystem bei experimenteller Recurrens. Klin. Wschr. **1925**, Nr 48, 2288.
- u. J. STEINFELD (1): Experimentelle Untersuchungen zur Pathologie und Therapie der Spirochätenkrankheiten. I. Die Immunitätsverhältnisse des Gehirns und des Serums in ihren Beziehungen zueinander bei experimenteller Recurrens. Klin. Wschr. **1925**, Nr 42.
- — (2): Experimentelle Untersuchungen zur Pathologie und Therapie der Spirochätenkrankheiten. III. Zweitimpfung und Immunität bei experimenteller Recurrens. Klin. Wschr. **1926**, Nr 12.
- — (3): Experimentelle Untersuchungen zur Pathologie und Therapie der Spirochätenkrankheiten. Parabiose bei experimenteller Recurrens. Klin. Wschr. **1927**, Nr 34.
- STENGEL, E.: Akute ascendierende multiple Sklerose und Syringomyelie. Ein Beitrag zur Frage der auslösenden Faktoren bei der Syringomyelie. Z. Neur. **122**, 800 (1929).
- WILDER, J.: Die neueren englischen Forschungen über multiple Sklerose (CHEVASSUT, PURVES-STEWART). Nervenarzt **1930**, Nr 36.
- ZUELZER, M.: Diskussionsbemerkung. Berl. mikrobiol. Ges., 5. Juli 1920. Berl. klin. Wschr. **1921**.

VII. Die verschiedenen Theorien über Entstehung, Verlauf und Erlöschen von Seuchen vom Standpunkt der öffentlichen Gesundheitspflege.

Von

HERMANN REDETZKY - Berlin.

Mit 6 Abbildungen.

Inhalt.

	Seite
Einleitung	465
I. Die lokalistische Theorie	466
II. Die Kontakttheorie	473
a) Betrachtungen über Trinkwasser-, Nahrungsmittel- und Kontaktepidemien und ihre Bekämpfung	473
b) Faktoren, die für die kontagionistische Anschauung von obligatorischer Bedeutung sind	476
c) Einwände gegen die Berechtigung der kontagionistischen Anschauung	478
III. Abhängigkeit des Seuchenganges von variablen Faktoren: Empfänglichkeit, Erreger, äußere Bedingungen	480
IV. Die Variabilität der Mikroorganismen	487
V. Die latente Durchseuchung	492
VI. Die Anwendung der Vererbungslehren auf das Seuchenproblem	501
VII. Einflüsse des sozialen Milieus	505
VIII. Klimatische Einflüsse	509
IX. Die Wirkung spezifischer Maßnahmen auf den Seuchengang (aktive Immunisierung, Serum- und Chemotherapie)	512
X. Epidemiologische Unklarheiten	517
Schlußfolgerungen	522
Literatur	523

Einleitung.

Unter den Problemen, mit denen sich die öffentliche Gesundheitspflege auseinanderzusetzen hat, bildet die Seuchenbekämpfung einen integrierenden Faktor. Sie ist abhängig von den jeweils geltenden wissenschaftlichen Theorien über Entstehung, Verlauf und Erlöschen der Seuchen. Im Verlauf der Menschheitsgeschichte läßt sich der Einfluß, den die Seuchen auf den Gang der Ereignisse gehabt haben, verfolgen, und die Tatsache oder die Art ihrer Bekämpfung gibt Aufschluß über die verschiedenen Anschauungen der einzelnen kulturellen Epochen. Von jeher sehen wir politische und soziale Ereignisse wie Krieg und Hunger von Seuchenzügen begleitet. Es sei nur aus der Geschichte der letzten Jahrhunderte an einige Ereignisse der Seuchenbewegung erinnert: an den schwarzen Tod des Mittelalters, an die seuchenhafte Ausbreitung der Syphilis

im Ende des 15. Jahrhunderts über Europa, die nach HIRSCH schon seit den frühesten Zeiten an verschiedenen Punkten Asiens und Europas vorgekommen und nach einem kurzen Siegeszug von 3 Dezennien wieder auf ihr altes Niveau zurückgesunken ist, an das Fleckfieber zur Zeit der napoleonischen Feldzüge, an Wanderungen der Cholera über Europa, in jüngster Zeit an die Hunger- und Seuchenkatastrophe Rußlands etwa 1919—1923 und an das zur Zeit noch völlig ungeklärte Problem der Grippe.

Gerade im letzten Jahrzehnt sind die mannigfaltigsten Erscheinungen der Seuchenbewegung aufgetreten und HISS hat 1925 darauf hingewiesen, daß „Krankheiten, die in Westeuropa geradezu Seltenheiten geworden waren, wie Cholera, Typhus und Ruhr, die nahezu ausgestorben waren, wie Fleck- und Rückfallfieber, zu großer epidemischer Ausbreitung gelangten“. Malaria hat sich bis in nordische Gebiete als Seuche ausgebreitet, neue, unbekannte Krankheiten, wie Haffkrankheit und Schlammfieber, haben allgemein Aufmerksamkeit erregt. Dementsprechend zeigt die Seuchengeschichte mannigfaltige Änderungen der Seuchenauffassung, von der Hippokratischen epidemischen Konstitution über atmosphärische Veränderungen, tellurische Einflüsse, Bedeutung der Bodenverhältnisse (BALLONIUS-SYDENHAM, PETTENKOFER) bis zu den epochemachenden Entdeckungen der Krankheitserreger durch ROBERT KOCH, PASTEUR und ihre Schüler, die eine völlige Änderung der Seuchenbekämpfung herbeiführten. Zu diesen Resultaten traten dann in den letzten Jahrzehnten als neue Gesichtspunkte die genaueren Kenntnisse der Zwischenwirtsinfektionen, Keimträger, die Mutationstheorie von DE VRIES, die als Vorläufer der jetzt geltenden Variabilitätslehre gelten darf, und in neuester Zeit die Begriffe, die sich um die latente Durchseuchung gruppieren, sowie endlich die Ergebnisse der modernen Vererbungslehre.

Bei allem Wandel der Anschauungen bleibt die klassische Definition GOTTSTEINS (2) von dem Begriff der Seuche unverändert: „ein gehäuftes Auftreten von Krankheiten des Gesamtorganismus, deren Zahl den gewohnten Durchschnitt bedeutend übersteigt und welche sich durch ihre hohe Gefahr für das Leben der Erkrankten auszeichnen“. — Also als gemeinsame und besondere Merkmale: Massenerscheinung, Lebensgefährlichkeit und einheitlicher Krankheitscharakter. Die Erweiterung der Forschungsergebnisse hat in den letzten Jahrzehnten zu einer Steigerung der Bestrebungen geführt, die hier gewonnenen Erkenntnisse der Volksgemeinschaft im Rahmen der öffentlichen Gesundheitspflege nutzbar zu machen. Unter diesen Gesichtspunkten sollen in den folgenden Ausführungen die Theorien und Faktoren erörtert werden, die vom Standpunkt der öffentlichen Gesundheitspflege bei der Beurteilung der Seuchenbewegungen von maßgebendem Einfluß sind oder zu den am meisten diskutierten Problemen gehören. — Es wird deshalb darauf verzichtet, die in Seuchenform auftretenden Krankheitsgeschehnisse systematisch und erschöpfend zu beschreiben, sondern vielmehr auf die Einordnung der Seuchen unter die bestehenden Theorien Wert gelegt.

I. Die lokalistische Theorie.

PETTENKOFER maß den örtlichen Bodenverhältnissen eine ausschlaggebende Bedeutung für den Seuchenablauf zu. Er und seine Anhänger bekämpften die

Kontagiositätslehre ROBERT KOCHS und seiner Schüler. Seit Jahrzehnten erscheint die alte PETTENKOFERSche Bodentheorie in dem neuen Gewande der WOLTERSchen Lehre von der zeitlichen und örtlichen Bedingtheit der Seuchen. Zwar haben diese Lehren heute nur noch eine geringe Bedeutung und die Mehrzahl der maßgebenden Forscher auf dem Gebiete der Mikrobiologie und Epidemiologie nehmen ihnen gegenüber eine ablehnende Stellung ein. Aber der Umfang der Polemik gerade in der Literatur der letzten 4—5 Jahre, die Beharrlichkeit, mit der immer wieder — besonders von seiten WOLTERS — auf Lücken in der kontagionistischen Lehre hingewiesen wird, lassen es angezeigt erscheinen, die lokalistische Theorie genauer zu entwickeln.

PETTENKOFER hat besonders die epidemiologischen Untersuchungen bei Cholera und Typhus zugunsten seiner Theorie erörtert. Er sagt z. B. (nach P. TH. MÜLLER): Durch mehrmalige Passage erleidet das Giftbildungsvermögen der Cholera vibrionen eine solche Einbuße, daß in den meisten Fällen sogar eine Avirulenz eintritt. Solche avirulenten Bakterien sind nicht mehr fähig, Epidemien hervorzurufen, sie erhalten ihre Virulenz erst wieder in einem „disponierten, nitrathaltigen Boden“. Dieser Reifungsvorgang ist abhängig von der Bodendurchlässigkeit, einem bestimmten Feuchtigkeitsgehalt und der Anwesenheit organischer Abfallstoffe als Nährmaterial oder Reizmittel für die Bakterien. Verdünnung durch Regengüsse oder günstige Temperaturverhältnisse wirken gegen das Auftreten von Epidemien. „Immuner Boden“ ist nach PETTENKOFER Lehm, Ton und felsiges Terrain, für schlecht hält er porösen, organisch verunreinigten Boden. Er sieht deshalb den Hauptangriffspunkt der Seuchenbekämpfung in der Assanierung des Bodens und führt z. B. den Rückgang der Typhussterblichkeit in Paris als einen Erfolg der Kanalisation an. EMMERICH (P. TH. MÜLLER) hat für die örtliche Begrenzung der Hamburger Choleraepidemie 1892 z. B. nachzuweisen versucht, daß die Epidemie nicht durch Verunreinigung in dem betreffenden Trinkwasserversorgungsgebiet, sondern durch die Beschaffenheit des Bodens bedingt war: Hamburg liege zum größten Teil auf sandhaltigem Boden, der großen Schwankungen im Niveau des Grundwassers unterworfen sei, und werde von einer 200 m breiten, mächtigen Schicht blauen, festen Tons umgeben. Gegen diese Anschauungen hat KRUSE (P. TH. MÜLLER) eine Reihe von Argumenten angeführt: Choleraepidemien entstehen auch auf „immunem“ Boden. In Bombay z. B. ist es für die Ausbreitung der Cholera gleichgültig, ob die Bodenverhältnisse Verschiedenheiten aufweisen oder nicht. Die Typhusstädte sind keineswegs immer die schmutzigsten, und bei der bekannten Typhus-epidemie in Gelsenkirchen wurden die gepflasterten und somit geschützten Teile der Stadt ebenso gleichmäßig mitergriffen. Er weist ferner darauf hin, wie schlecht die Lebensbedingungen der Typhusbacillen im Boden wären und daß das Entstehen von Epidemien im Winter bei hartgefrorenem Boden gegen die PETTENKOFERSche Theorie spräche. — Aufbauend auf den oben angeführten lokalistischen Anschauungen hält WOLTER (7) für die primäre Krankheitsursache eine durch die Atmungsorgane erfolgende Bodengasintoxikation des Blutes resp. der Gewebe. WOLTER hat sich bei der Begründung seiner Anschauungen ausführlich mit epidemiologischen Untersuchungen über fast alle bekannten akuten Seuchen beschäftigt. In seiner programmatischen Arbeit über „die Grundlagen der beiden Hauptrichtungen in der epidemiologischen Forschung“ kommt WOLTER (5) zu zwei Grundgesetzen,

1. das Kommen und Gehen von Epidemien wird von Faktoren bestimmt, die sich unserer Beeinflussung entziehen;

2. der Hauptangriffspunkt aller Seuchenverhütung ist die Assanierung des Bodens durch eine in bezug auf Bodenreinigung und Regulierung des Wasserstandes wirklich wirksame Kanalisation.

Er findet eine Abhängigkeit der Periodizität der Seuchebewegung von der Periodizität der Klimaschwankungen, mit denen synchrone Hebungen und Senkungen des ober- und unterirdischen Wasserstandes der ganzen Erde einhergehen. Dabei unterscheidet er 200jährige und 35jährige Klimaschwankungen, bei deren Zusammentreffen besonders günstige Bedingungen für Seuchen gegeben sein sollen. Als Begrenzung der einzelnen Klimaperioden des letzten Jahrhunderts gibt er eine Tabelle des Klimatologen Prof. BRÜCKNER [WOLTER (6)], Hamburger Seewarte — Vorstand des Geographischen Instituts Wien.

Feuchte Periode von 1810—1825 mit Maximum um 1815.

Trockene Periode von 1826—1839 mit Minimum um 1833.

Feuchte Periode von 1840—1854 mit Maximum um 1850.

Trockene Periode von 1855—1871 mit Minimum um 1865.

Feuchte Periode von 1872—1890 mit Maximum um 1883.

Trockene Periode von 1891—1910 mit Minimum um 1900.

Feuchte Periode von 1911—? mit Maximum um 1918 oder 1920.

BRÜCKNER möchte dabei den Hauptwert auf die Lage der Maxima bzw. Minima legen. Seit 1918/20 leben wir nach WOLTER offenbar in einer Zeitperiode, in der sich die Bedingungen für epidemisches Erkranken in erhöhtem Maße geltend machen. Das zeigt sich in der Influenzaepidemie 1918 mit ihren Nachschüben bis zur Gegenwart und in dem Auftreten neuer epidemischer Erkrankungsformen, wie Encephalitis lethargica 1920, Haffkrankheit 1924/25, Sumpffieber 1926 und in der erhöhten Typhusfrequenz seit 1920. Speziell für den Typhusverlauf der letzten 3 Jahrzehnte gibt WOLTER etwa folgende Aufstellung: in der Trockenperiode 1891—1910 war eine vermehrte Typhusfrequenz auffallend wie aus folgenden Epidemien hervorgeht:

1892 Soest i. W.,

1895 Lüneburg,

1896 Zehdenick a. N.

1897 u. 99 Gräfrath,

1896—1900 Friedrichsroda,

1898 Weimar und Apolda.

In den Zeiten des tiefsten Grundwasserstandes sind zu erwähnen die großen Epidemien von Bochum, Beuthen, Gelsenkirchen 1900/01, Bergedorf 1903, Detmold 1904, Posen 1905, Bromberg 1906. Im Jahre 1911 begann eine feuchte Periode, in deren ersten Jahren trotz des Weltkrieges keine großen Epidemien auftraten. Dieser Zustand hielt an, bis nach dem in den Jahren 1918/20 erreichten Feuchtigkeitsmaximum die mit ihm einhergehende Hebung des ober- und unterirdischen Wasserstandes im Absinken war. Erst danach stieg die Zahl der gemeldeten Typhuserkrankungen in Deutschland 1922—24 um 30% und war verbunden mit einer Zunahme der Frequenz auch in den anderen Ländern. Bezüglich des Auftretens der Hannoveraner Typhusepidemie 1926 weist er darauf hin, daß im Januar und vom 5. bis 15. Juli Hochwasser und besonders

hoher Grundwasserstand geherrscht habe. Das Auftreten der Epidemie im August erfolgte genau, als das Grundwasser im Absinken war und er fühlt sich von STRAUB verkannt, der den Hochstand als das gefährliche Moment annimmt. Der Grundwasserstand ist nach SOYKA [WOLTER (6)] der Index für die im Boden sich abspielenden Feuchtigkeitsvorgänge, zugleich aber auch der Ausdruck wichtiger klimatischer Veränderungen auf dem Erdball überhaupt. An sich seien das Grundwasser und seine Schwankungen das unschuldigste Ding der Welt. In einem reinen oder rein gewordenen Boden (Assanierung) könne das Grundwasser so viel schwanken wie es wolle, eine Typhusentstehung folge nicht. Anders läge jedoch die Sache an Orten, wo infolge fehlender oder teilweiser oder mangelhafter oder erst kürzere Zeit wirksamer Kanalisation Bodenverunreinigungen vorlägen. Nach BRÜCKNER ständen wir am Übergang zu einer trockenen Periode, und es wäre daher mit einer erhöhten Typhusfrequenz zu rechnen. Speziell für die Typhusepidemiologie hat WOLTER (7) eine Reihe von Leitsätzen ausgearbeitet. Nachdem, wie oben erwähnt, eine durch die Atmungsorgane erfolgende Bodengasintoxikation des Blutes resp. der Gewebe eingetreten sei, komme es sekundär zur Entwicklung der beim Krankheitsprozeß vorkommenden Bacillen der Typhusgruppe aus anderen Bacillen im menschlichen Körper. Er formuliert:

1. Das epidemische wie das endemische Auftreten des Typhus ist stets lokal begrenzt (bei der Anklamer Epidemie 1927 hat die angeblich infizierte Milch in Berlin keine Erkrankungen hervorgerufen trotz einer täglichen Liefermenge von 8000 l).

2. Der zeitliche Verlauf der Epidemien ist abhängig von der Verteilung der Regenmenge, die epidemische Ausbreitung fällt meistens in Zeiten größter Bodentrockenheit.

3. Bei verschiedenen Epidemien an verschiedenen Orten zu der gleichen Zeit herrschen ähnliche örtliche und klimatische Verhältnisse.

4. Die Jahres- und jahreszeitlichen Schwankungen bei endemischem Typhus sind abhängig von klimatischen Zuständen.

5. Der Verlaufsrhythmus des abdominalen Typhus hat den umgekehrten Rhythmus der Grundwasserschwankungen (so angeblich in Alfeld 1923, Anklam 1925 und Hannover 1926).

6. Die Typhusentstehung in einer für Typhus günstigen Zeit ist abhängig von den örtlichen Bodenverhältnissen.

Für die Choleraentstehung sei der Wasserreichtum des Bodens von besonderer Wichtigkeit, während für den Typhus die Verunreinigung des Bodens wichtiger sei. Gerade die Cholerabewegungen in größeren Zeitperioden ständen unter dem entscheidenden Einfluß der säkularen Klimaschwankungen [WOLTER (1)]. Die Arbeiten der englischen Militärärzte GORDON, GRIFFITH, HEENES beschäftigen sich mit der Entstehung von epidemischer Meningitis in ihrer Abhängigkeit von dem Prozentsatz der vorhandenen Meningokokkenträger. Sie sahen einen epidemischen Ausbruch sobald die Zahl von 20% Meningokokkenträgern unter den Soldaten erreicht war. Auf diese Arbeiten wird in dem Kapitel über latente Durchseuchung näher eingegangen werden. Hier sei nur die Stellungnahme WOLTERS (5) zu diesen Feststellungen erwähnt. „Wenn die Konzentration der sich aus dem Boden in essentieller Spezifität entwickelnden gasförmigen Krankheitsursache einen solchen Konzentrationsgrad erreicht hatte, daß die Zahl der Kokkenträger 20% erreichte, erkrankten die neu angekommenen

Rekruten an Meningitis, weil sie als Neuankömmlinge für die Krankheitsursache empfänglich waren, während die länger dort anwesenden Kokkenträger eine gewisse Immunität erworben hatten.“ Dabei scheint WOLTER nicht berücksichtigt zu haben, daß die Belegung der Baracken mit Kokkenträgern willkürlich geschehen ist. Eine genauere Erklärung für den Begriff einer „gewissen Immunität“ gegen Bodengase wird weder hier noch an der unten erwähnten Stelle über den verschiedenen Intoxikationsgrad in einem verseuchten Hause gegeben. Selbst innerhalb eines verseuchten Hauses will nämlich WOLTER (5) eine graduelle Verschiedenheit der Einwirkung der Bodengase nachweisen. Bei der Kasernenparatyphusepidemie in Hannover 1909 sollen in den oberen Stockwerken die Erkrankten abgenommen und die Widalpositiven zugenommen haben. Es soll nun die gasförmige Krankheitsursache unten am wirksamsten sein, also zu den meisten Erkrankungen führen; andererseits soll sich aber oben am meisten von dieser diffundierten, daher abgeschwächten Krankheitsursache ansammeln, daher sollen oben die meisten Infizierten und die wenigsten Erkrankten sein.

Das Auftreten der Haffkrankheit 1924/25 und die Erkrankungen an Schlammeieber 1926 sieht WOLTER (4, 8) auch als Folge von Klimaschwankungen an. Er hält diese Jahre für besonders gefährlich, da die letzte 200jährige Klimaschwankung und die letzte 35jährige Klimaschwankung zur angegebenen Zeit interferieren. Gerade bei der noch ungeklärten Ätiologie der Haffkrankheit weist er darauf hin, daß ROSENOW, TIETZ und WILLET [nach WOLTER (4)] von einer gasförmigen Krankheitsursache und Blutintoxikation gesprochen haben. Über die verschiedenen Anschauungen, die für die Entstehung der Haffkrankheit geltend gemacht worden sind, wird später (Kap. X) berichtet werden. Nach WOLTER ist vor etwa 400 Jahren, um 1529, eine ähnliche Erkrankungsform beschrieben worden; bei der Interferenz der angegebenen Klimaschwankungen sollen sich besonders gern neue Arten epidemischer Erkrankungen bemerkbar machen, und zwar zunächst da, wo große Grundwasserschwankungen zuerst auftreten, also in Küstengegenden, an Flußufern usw. Das gilt auch von dem Schlammeieber, dessen klassische Periodizität aus dem Auftreten in den Jahren 1726—1826—1891—1926 hervorgehe. Schon MÜLLER hat 1891 dieser eigenartigen Erkrankung einen sehr variablen Charakter zugeschrieben (WOLTER, l. c. u. KATHE) und in der neueren Literatur wurde mehrmals auf Ähnlichkeiten mit der WEILSchen Krankheit hingewiesen. WOLTER erweitert diese Beziehungen auch auf Typhus mit Ikterus, Denguefieber und ähnliche und behauptet (l. c.): „Diese Krankheitsfamilie ist meines Erachtens als die Familie der Bodenkrankheiten zu bezeichnen.“ Seine Lehre faßt er (9) als Verständigung zwischen KOCH und PETTENKOFER auf, als einen Fortschritt auf dem Gebiete der Epidemiologie. Auch die Seuchen, die in Rußland nach dem Kriege in so verheerenden Ausmaßen aufgetreten sind, beruhen nach WOLTER (3) auf Klimaschwankungen und der „arg vernachlässigten Bodenkultur mit mangelhafter Kanalisation“. „Die Steppe frißt den Acker.“ Die Seuchen sind ungefähr in derselben Reihenfolge aufgetreten, wie sie bei fortschreitender Bodenkultur in Europa zurückgetreten sind [WOLTER (10)]. Die Revolution habe in Rußland den Privatbesitz aufgehoben, die großen Güter parzelliert und der Landbevölkerung durch hohe, in Natura zu leistende Steuerlasten bei gleichzeitiger Herabsetzung der Getreidepreise das Interesse am Ackerbau genommen. So kommt er (3) endlich sogar zu folgendem Satze: „Die gewaltige Lehre, welche aus dem

epidemischen Geschehen in Rußland seit 1917 zu ziehen ist, ist meines Erachtens eine Bestätigung der alten Wahrheit, daß der Ackerbau die Grundlage nicht nur eines gesitteten, sondern auch eines gesundheitlichen Daseins bildet — eine ernste Mahnung, daß der Mensch sich hüten soll, so in die göttliche Weltordnung einzugreifen, wie es in Rußland geschehen ist.“ Hier soll unter den zahlreichen Einwendungen gegen seine Lehre nur entgegengehalten werden, was FRIEDBERGER (4) feststellt, nämlich, daß WOLTERS Lehre rein *hypothetisch* sei und er bisher den Beweis seiner Anschauungen nicht einmal versucht hat. FRIEDBERGER nennt diese Lehre geradezu eine transzendente Epidemiologie und zitiert einen Ausspruch MUCHS, der von einem Asylum ignorantiae gesprochen hat. PRAUSNITZ (5) bezeichnete die WOLTERSche Auffassung als eine schwere Gefahr für die Volksgesundheit, weil ihre praktische Auswirkung den Verzicht auf alle Maßnahmen der Wasser-, Milch- und sonstigen Nahrungsmittelhygiene bedingen würde. Gegen WOLTER sprächen Laboratoriumsinfektionen in seuchenfreien Zeiten. Ein Fall von fäkaler Verunreinigung einer Wasseranlage habe erst dann zu einer Typhusepidemie geführt, nachdem ein Bacillenträger in eins der Häuser eingezogen war, deren Abwasser die Wasserleitung verunreinigte.

Den WOLTERSchen Anschauungen sehr nahe steht GLEITSMANN, der in einer 1928 erschienenen Broschüre im Rahmen der PETTENKOFER-Gedenkschrift epidemiologische Betrachtungen über die Seuchen im Seeverkehr angestellt hat. Auch er vertritt die Abhängigkeit der Seuchen von Ort und Zeit, ohne aber auf die WOLTERSche Bodengasintoxikation näher einzugehen. — Er sieht in dem schwimmenden Schiff ein Optimum für Verbreitungsmöglichkeiten von Seuchen, da dort dauernd alles gleich bleibt, Lebensweise, Besatzung usw. — Als alltägliche Beobachtung führt er an, daß die Zahl der Seuchengänge abnimmt mit der Zahl der Seetage und gibt zahlenmäßiges Material aus der englischen und deutschen Marine, besonders von 1836—1914. Die Behauptung, daß auf Schiffen normalerweise „hygienische Verhältnisse“ herrschen sollen, weist er als Schlagwort zurück. Die Abhängigkeit von klimatischen Verhältnissen wird für die einzelnen Seuchen in den verschiedensten Weltteilen besprochen. So gibt GLEITSMANN z. B. über den Typhus in den chinesischen Gewässern an, daß die Epidemien an Bord saisonmäßig auftreten, und zwar sollen sie stets die Jahreszeiten bevorzugen, die auch für die betreffenden Hafentstädte als Seuchenmonate bekannt sind. Er nimmt an, daß eigentlich Seuchen auf Schiffen überhaupt wüten müssen, bis die Mannschaft durchseucht oder die Virulenz der Erreger erloschen ist. Wenn die kontagionistische Lehre richtig wäre, nach der die Krankheitsverbreitung durch die Bacillen der Erkrankten und Bacillenträger erfolge, so müßte auf Schiffen Neigung zu Massenerkrankungen auftreten. Die Tatsache, daß Infektionen auf Schiffen nur spärlich und ohne Ausbreitungsneigung erfolgen, sieht er als Beweis für die lokalistische Lehre an. GLEITSMANN kann zu diesen Schlüssen nur gelangen, weil er als prinzipielle Voraussetzung annimmt, die Schiffe seien ein günstiger Boden für epidemische Erkrankungen. Diese Annahme ist aber in der vorliegenden Form nicht beweisbar, und mit dem Augenblick ihrer Anfechtbarkeit wird die Richtigkeit seiner Schlüsse in Frage gestellt. Gegen seine Anschauungen hat sich besonders KONRICH gewandt. Nach ihm braucht man nicht die Annahme, daß ein Unbekanntes fehlt, um das Verhalten der Seuchen auf Schiffen zu erklären;

es müßten vielmehr andere Faktoren berücksichtigt werden, wie Biologie der Ratten und Flöhe, Beschaffenheit der Wirtskörper, Immunität vom letzten Seuchengang, Unterernährung und andere. KONRICH hält die Beziehungen der Epidemien zu Klimaschwankungen für willkürlich und hält es für unbeweisbar, daß die Morbiditätsschwankungen den periodisch sich ändernden Eigenschaften des Bodens entspringen.

Endlich sei noch der Versuch einer experimentellen Widerlegung der PETTENKOFERSchen Lehre angeführt. PETTENKOFER hat bekanntlich gesagt, daß Häuser auf verseuchtem Boden einer Art Glocke entsprächen, unter der sich schädliche Bodengase ansammeln und ganz verschieden, je nach der Durchlässigkeit der Mauern und dem Gewicht der Gase, konzentrieren können. Diese Atmosphäre soll gemeinsame Krankheiten in gleicher Situation erzeugen, also Epidemien. Nun hat SCHUBERT versucht, durch tiereperimentelle Beobachtungen die Richtigkeit der obigen Behauptungen nachzuprüfen. In besonders konstruierten Käfigen wurden Mäusegruppen wochenlang dem Einfluß verschiedener Bodengase ausgesetzt (Ammoniak, Grubengas, Leuchtgas usw.). Er hat die Mäuse mit avirulenten Stämmen und hochpathogenen Bakterien in untörtödlichen Dosen geimpft (Heubacillen, Mesentericus, Sarcina lutea, Staphylococcus albus und aureus, Pneumokokken, Coli). Das haben die Mäuse wochenlang überlebt, obwohl das Ausströmen der Gase den Tieren sichtlich unangenehm war. Auch durch ein starkes Magnetfeld ließ sich keine Einwirkung auf den Gesundheitszustand der geimpften Mäuse erzielen. — Es ist also nicht möglich, durch weitgehende tiereperimentelle Nachahmung der natürlichen Verhältnisse eine Entstehung von Tierseuchen im PETTENKOFERSchen oder WOLTERSchen Sinne zu erzielen.

Es fehlt für die Begründung der lokalistischen Theorien an einwandfreiem, objektivem Tatsachenmaterial und handgreiflichen Beweisen. Die „Lokalisten“ werfen immer wieder den Andersdenkenden vor, daß man über die von ihnen erbrachten Angaben hinweggehe. Diese Tatsache machte es notwendig, hier ihre Lehren möglichst weitgehend zu berücksichtigen. Daß die Mehrzahl der heutigen Forscher sie ablehnt, wurde schon erwähnt; auch die Seuchengesetzgebung hat aus den geschilderten Anschauungen direkt keine praktische Folgerung zu ziehen vermocht. Der Einfluß des Klimas an sich auf den Seuchengang spielt auch heute noch eine zugegebene Rolle, jedoch mehr im indirekten Sinne durch Einfluß auf die Resistenz des befallenen Organismus, durch Erhöhung der Kontaktmöglichkeiten oder durch Veränderung der Immunisierungsmöglichkeiten. Darauf wird noch an anderer Stelle, besonders bei dem Verhalten von Scharlach und Diphtherie in den Tropen eingegangen werden. Oder man schreibt, wie später auseinandergesetzt werden wird, dem Klima einen deutlichen, aber in seiner einzelnen Bedingtheit nicht geklärten Einfluß zu. — Vom Standpunkt der öffentlichen Gesundheitspflege soll bezüglich der Bodenbeschaffenheit nur zugegeben werden, daß eine möglichst ausgiebige und wirksame Kanalisation indirekt die Kontaktmöglichkeit und damit die Verbreitung epidemischer Erkrankungen besonders hinsichtlich der enterogenen Infektionen einzuschränken imstande ist. Insofern wird die öffentliche Gesundheitspflege bei dem Entstehen und Vergehen der Epidemien auf eine Assanierung des Bodens zu achten haben.

II. Die Kontakt-Theorie.

Durch die Entdeckungen von ROBERT KOCH und PASTEUR wurde die bakteriologische Ära eingeleitet, der es in den letzten Jahrzehnten gelang, die Erreger der meisten übertragbaren Krankheiten zu identifizieren. Die ursprüngliche Anschauung ROBERT KOCHS ging dahin, daß die eigentliche Ansteckungsquelle immer der kranke Mensch sei, und er erweiterte diese Anschauung durch Einbeziehung der Bacillenträger und Dauerausscheider. Die „Kontagionisten“ unterscheiden eine direkte Kontaktinfektion — durch Übertragung von Mensch zu Mensch — und eine indirekte Kontaktinfektion — durch Vermittlung infizierter Gegenstände.

Nach dem Charakter der einzelnen Seuche überwiegt der eine oder der andere Übertragungsmodus. Besonders wichtig und weitgehend untersucht ist die Bedeutung der Tröpfcheninfektion. Eine Sonderstellung nehmen diejenigen Krankheiten ein, bei denen die Übertragung durch Zwischenwirte erfolgt, besonders durch Insekten. So ist z. B. das epidemische und endemische Auftreten von Pest, Malaria, Fleckfieber, Schlafkrankheit u. a. nur aus den biologischen Verhältnissen der Ratten bzw. Rattenflöhe, Stechmücken, Läuse und Stechfliegen abzuleiten. Dabei spielen natürlich meteorologische, klimatische und andere Faktoren eine, wenn auch indirekte, so doch nicht abzuleugnende Rolle. Besonders unterschieden werden in bezug auf die Entstehung enterogener epidemischer Infektionen die Trinkwasser-, Nahrungsmittel- und Kontaktepidemien, die sich schon nach Ausbruch und Verlauf voneinander unterscheiden und deren Bekämpfung naturgemäß in der Auffindung und Beseitigung der ätiologischen bakteriellen Momente bestehen muß.

a) Betrachtungen über Trinkwasser-, Nahrungsmittel- und Kontaktepidemien und ihre Bekämpfung.

Im allgemeinen gilt die Ansicht, daß ein explosiver Ausbruch einer Epidemie für ihre Entstehung durch Trinkwasser oder auch durch Nahrungsmittel spricht, während die Kontaktepidemien sich in mehreren Gipfeln länger hinziehen. Dazu kommt natürlich noch die Betrachtung der genauen örtlichen Ausbreitung, z. B. in bezug auf Versorgungsbezirk der Trinkwasseranlagen, Kundenkreis der Nahrungsmittelgeschäfte usw. — KNORR aus dem hygienischen Institut München (Prof. KISSKALT) hat zur Frage dieser Epidemieformen eine Unterscheidung zwischen Explosiv- und Tardivepidemie vorgeschlagen. Tardivepidemie ist ein neuer Ausdruck von KISSKALT, der im Gegensatz zu Explosivepidemie angewandt wird. Der Ausdruck „Kontakt“ soll angeblich etwas voraussetzen, was in Wirklichkeit gar nicht vorhanden ist, und eine Kontaktepидemie könne auch explosiv verlaufen, wie das Beispiel der Influenza lehrt. Er bringt Kurven, in denen 3tägige Zusammenfassungen der Erkrankungs- und Meldetage gemacht wurden. KNORR weist darauf hin, daß, wenn nach KISSKALT bei biologischen Ereignissen nur eine Widerspruchslosigkeit der Gedankengänge erforderlich ist, man von der Annahme einer gemeinsamen Ursache bei Explosivepidemien nicht loskomme und von einer Trinkwasserepidemie zu sprechen berechtigt sei, wenn die anderen lokalen Verhältnisse damit übereinstimmen. Bei der Hannoveraner Typhusepidemie 1926 sei der Analogieschluß

auf Typhusbacillenverunreinigung des Trinkwassers ausreichend, da *Prodigiosus*-keime als Zeichen der Wasserverunreinigung (wenn auch keine Typhusbacillen) nachgewiesen worden sind. Die Typhusepidemien in Hannover 1926, Pforzheim 1919, Riga 1900, Lille 1915 und Gelsenkirchen 1901 zeigen einen so steilen Aufstieg, daß man trotz aller Einwände doch immer wieder auf das Wasser als Ursache zurückkommt. Er kommt weiter zu der Folgerung, daß eine explosive Kurve ein wichtiger Anhaltspunkt für die Ursache einer *großen* Epidemie sei, daß sie aber bei kleinen Epidemien nichts besage. Ferner weist er kurvenmäßig (besonders für die Typhusepidemie in Pforzheim 1919) nach, daß die graphische Aufzeichnung der Erkrankungs- oder Meldetage für *große* Epidemien gleichgültig sei; nur bei kleineren Epidemien könne der Kurvencharakter dadurch geändert werden. Die meisten Unklarheiten entstünden bei Typhus durch die „unendlich vielfache Disposition“, denn die Virulenzänderung spiele gerade bei Typhus „keine überragende Rolle“. Bei der viel diskutierten Hannoveraner Typhusepidemie 1926 stellt die staatliche Untersuchungskommission fest, daß die Epidemie „mit größter Wahrscheinlichkeit“ auf Verunreinigung des Recklinghausener Wasserwerkes zurückzuführen sei, und zwar aus folgenden Überlegungen und Tatsachen heraus: Für eine Wasserbeteiligung spreche die Gleichartigkeit des Verlaufes, verglichen mit anderen Wasserepidemien, und die Verteilung der Erkrankungen auf die Wasserversorgungsbezirke in Hannover. Am 17. August hat man einen auffälligen Karbolgeschmack des Wassers bemerkt, am 14.—20. August besonders hohe Keimzahlen nachgewiesen. Gegen den Einwand, daß Typhusbacillen nicht im Wasser nachgewiesen worden seien, wird geltend gemacht, daß die Inkubation nicht nur 10—14 Tage, sondern bis zu 3 Wochen betrage, daß die Typhusbacillen im Wasser ziemlich schnell zugrunde gingen, daß die Unterschiede in dem Erkrankungsgebiet sich aus der sozialen Schichtung, der Bevölkerungsdichte erklären lassen. Die Mehrzahl der Erkrankten, die außerhalb des befallenen Wasserbezirks lagen, hatte nach dem erwähnten Bericht ihre Arbeitsstätte in dem Recklinghausener Bezirk. HAHN (1) erwähnt noch bezüglich der lokalistischen Theorie, daß die stellenweise unvollständige Kanalisation zur Mehrung der Kontaktfälle beigetragen haben könne. In seiner ausführlichen Beschreibung der Hannoveraner Typhusepidemie schildert MOHRMANN die dem Typhus vorausgegangene „Wasserkrankheit“, die als eine unklare Gastroenteritis mit negativen bakteriologischen Befunden in einer Zahl von 30—40 000 leichten Erkrankungen als Zeichen der Verunreinigung aufzufassen sei. Zu der Tatsache des negativen Typhusbacillenbefundes wird bemerkt, daß in der eigentlich kritischen Zeit spezielle Untersuchungen nicht angestellt worden seien, und daß die Ermittlungen bezüglich irgendwelcher anderer Ursachen ergebnislos verlaufen seien. Nach seiner Ansicht hat sich demnach das gesetzliche und wissenschaftliche Rüstzeug als völlig ausreichend bewährt.

In diesem Zusammenhang sind erwähnenswert die Untersuchungen KESTNERS über den Schutz, den die Physiologie des Verdauungskanales dem menschlichen Körper vor Infektionen gewährt. Die bactericide Kraft des Magen- und Pankreassaftes ist bekannt. Feste Speisen bleiben im Fundusteil liegen, werden vor dem Durchgang durch den Pylorus mit den Magensekreten durchknetet. Flüssigkeiten durchlaufen beim Trinken schneller den Magen, ganz besonders wenn Durst, also Flüssigkeitsbedürfnis des Körpers besteht. In einigen Minuten ist

mehr als die Hälfte des Darmkanals durchlaufen. Eine Anzahl Personen, die nach Alkoholgenuß am nächsten Morgen „Brand“ hatten und infiziertes Wasser tranken, erkrankten sämtlich an Typhus. KESTNER hält somit Trinkwasserinfekte für besonders gefährlich, jedenfalls für gefährlicher als Nahrungsmittelinfektionen.

Die Typhusepidemie in Celle 1923/24 stellte sich nach Mitteilungen von SORGE als eine gemischte Nahrungsmittel- und Kontaktepidemie heraus. Sie ging wahrscheinlich aus von 2 Verkäuferinnen in einem Buttergeschäft, und zwar durch infizierten Käse. Es erkrankten im Anfang verstreut in der ganzen Stadt meistens Familien besserer Stände, und zwar mehrere Mitglieder gleichzeitig; das sprach von vornherein gegen eine Wasser- oder Milchepidemie. Solche Mischformen von Epidemien können oft zu großen Schwierigkeiten in der Deutung Anlaß geben. Auch die Kontaktepidemie in Alfeld 1923/24, über die W. GOTTSTEIN berichtet, hatte mehrere Gipfel und Neigung zur Gruppenbildung infolge vorübergehender Nahrungsmittelinfektionen (Bäckereibetriebe usw.). Der lange und schwere Verlauf dieser Epidemie erklärt sich übrigens auch daraus, daß nur 48% aller Erkrankten hospitalisiert werden konnten.

Der Ausbruch einer Epidemie kann natürlich auch durch die Dauer der Inkubationszeit beeinflusst werden, namentlich Seuchen mit kurzer Inkubationszeit wie Cholera und Ruhr (Stunden bis wenige Tage) können im graphischen Bilde die Form der Epidemie komplizieren. Neben den später zu berücksichtigenden Einflüssen der sozialen Lage wird bei der kontaktmäßigen Ausbreitung einer Seuche dem menschlichen Verkehr eine große Rolle zuzuschreiben sein. Die Beurteilung dieses schwer bestimmbareren Faktors macht sich gerade bei der historischen Seuchenbetrachtung unangenehm bemerkbar. Es waren z. B. ausgedehnte historisch-statistische Untersuchungen über die Diphtherie-Pandemie des vorigen Jahrhunderts durch KISSKALT (5) nötig, um festzustellen, daß sie in 3 Wellenbergen vom Osten her sich ausbreitete, nach Westen allmählich spärlicher wurde und bei ihrer Ausbreitung über Deutschland im ganzen einen Zeitraum von 10—15 Jahren erforderte.

Bei der Influenza ist man zur Zeit der Ansicht, daß der Kontakt durch Tröpfcheninfektion maßgebend den Seuchengang beeinflusst. So beschreibt KIMMERLE von der Grippewelle 1926/27 den Beginn im Sommer 1926 in China und ihre Wanderung durch den Verkehr über Neuseeland, verschiedene englische Dominions, England, Schweiz (Touristen), Europa. Trotzdem sei der Verlauf geographisch nicht einheitlich, namentlich bei den Nachzacken nach einer Epidemie. 1926/27 soll die Grippe, nach HESSE, in Deutschland zunächst in den schweizerischen und französischen Grenzländern benachbarten Gebieten des Reiches (Baden, Württemberg, Pfalz, Teilen der Rheinprovinz, Saargebiet) aufgetreten sein. Die Seuchengeschichte gibt eine unnennbare Fülle von Beispielen für Einschleppungskontakte. Für eine erschöpfende Erklärung der größeren Seuchenzüge wird man jedoch mit diesem Faktor allein nicht auskommen. Die erfolgreiche Bekämpfung und damit das Vertilgen (Auslöschen) eines Seuchenzuges wird für die Grippe nach dem Stande der heutigen Forschung als aussichtslos bezeichnet; der Nutzen der ätiologischen Bekämpfung einer kleineren Epidemie mit bekanntem Erreger (Typhus u. a.) durch die „bakteriologische Methode“ muß unbestritten bleiben. Beispielsweise sei neben dem früher Gesagten der Bericht über die ersten 10 Jahre der Typhusbekämpfung

in Ottweiler, Saarbrücken usw. von LENTZ (1) erwähnt, der Bericht des Typhusverlaufs im Reg.-Bez. Königsberg 1912—16 von SOLBRIG und die Maßnahmen, die sich mit der allmählich immer weiter berücksichtigten Bedeutung der Bacillenträger und Dauerausscheider beschäftigen. Diesen schreibt man beim Typhus eine besonders große Bedeutung zu. FORNET nimmt beim Typhus sogar 55% der Erkrankungen als durch Kontakt mit Typhuswirten bedingt an. STRAUB verspricht sich viel von energischen Abwehrmaßnahmen und empfiehlt u. a. karthothekartige Kontrolle der Bacillenträger und Personen mit überstandnem Typhus, reichliche Bereitstellung öffentlicher Mittel zur exakten Bekämpfung der einzelnen Epidemien und Erweiterung der Befugnisse gegenüber Bacillenträgern, Nahrungsmittelbetrieben, ausreichende Kontrolle der Wasser und Abortanlagen usw.

b) Faktoren, die für die kontagionistische Anschauung von obligatorischer Bedeutung sind.

Bei der Betrachtung des Seuchengeschehens vorwiegend vom kontagionistischen Standpunkt aus bleibt eine Reihe von Faktoren bestehen, die für Entstehen und Vergehen von Seuchen von wesentlicher Bedeutung sind. Es seien hier nur genannt die Bedeutung des Klimas für die Lebensgewohnheiten der Zwischenträger und für die Resistenzänderungen des befallenen Organismus, biologische Bedingungen des Erregers, z. B. bei symbiotischen Prozessen und Begünstigung der Übertragung durch äußere Verhältnisse wie etwa durch Fliegenplage oder Staub.

Von derartigen Momenten sollen einige angeführt werden: Das Zustandekommen der Lungenpest wird nach WHITE [MANTEUFEL (1)] durch Symbiose mit anderen menschenpathogenen Erregern wie Pneumokokken und Grippeerregern erklärt, und NICOLLE und GOBERT berichten in den Archives de l'Institut Pasteur de Tunis [MANTEUFEL (1)], daß das Virus der Influenza der symbiotische Mikroorganismus sei, der die Lungenpest bei vorhandener Bubonenpest entstehen lasse. NIKINOROW teilt aus dem Südosten Rußlands seltene Befunde von Pestbacillen bei Gesunden mit und erblickt in dieser *möglichen Latenz* der Pest bei gesunden Menschen einen neuen Endemiefaktor, dessen Bedeutung noch nicht geklärt ist. Aus epidemiologischen Berichten über die Pest in Transbaikalien von SUKNEFF geht hervor, daß Klimaschwankungen ein unbeständiger Faktor sind, daß das Verhalten der Nager (Tarbagane) von großem Einfluß auf die Endemizität der Pest ist und daß Lebensgewohnheiten der Menschen oft von ausschlaggebender Bedeutung sein können. Man kennt dort als Träger von Pestbacillen die Tarbagane, eine Nagetierart, die in letzter Zeit aus wirtschaftlichen Gründen besonders viel gejagt werden. Besonders gefährlich ist diese Tarbaganenpest dadurch, daß sich unter den zunächst an Bubonen erkrankten Menschen Pestpneumonien entwickeln und daß dadurch — unabhängig von der primären Einschleppung der Infektion vom Tier her — sekundär die Tröpfcheninfektion selbständige Epidemien entwickelt. Hier ist also, ausgehend von Tierseuchen und sozialen Gewohnheiten, ein klares epidemiologisches Bild der Kontaktübertragungen zu gewinnen. Auf diese Verhältnisse hat HABS noch kürzlich hingewiesen. — Ähnliche interessante Erklärungen findet auch die seit Jahren in Rußland in größerem Umfange auftretende Tularämie. HABS

macht darauf aufmerksam, daß hier der Kontakt von Mensch und Tier ebenfalls von 2 verschiedenen Faktoren beherrscht wird: den großen Überschwemmungen, die massenhaft Wasserratten ans Land spülen, und der daraufhin einsetzenden Jagd nach den Tieren. Es ist jedoch bei dieser Tularämie hervorzuheben, daß sie als Erkrankung geringerer Infektiosität von Mensch zu Mensch zu betrachten ist. In dieses Bild passen gut die auch von HABS kommentierten Beobachtungen aus der amerikanischen Literatur. Danach tritt dort die Tularämie nicht wie in Rußland im Frühjahr zu Hochwasserzeiten auf, sondern mehr in den Wintermonaten. Sie ist in Amerika gebunden an die Jagdzeiten auf Baumwollschwanzkaninchen bzw. auf Eselhasen (Winter, April bis Oktober). Durch die Biologie der Zwischenträger (Zecken und Fliegen) können weiter jahreszeitliche periodische Schwankungen von März bis Juni bzw. von Juni bis September erklärt werden, wie HABS — auf den GOTTSCHLICHschen Untersuchungen hierüber fußend — mitteilt.

Beim Fleckfieber ist öfters der Einwand gemacht worden, daß Einzelerkrankungen in fleckfieberfreien Gegenden vorkommen, ohne daß die Betroffenen mit Läusen in Berührung gekommen zu sein schienen, und daß deshalb die Laus unmöglich der einzige Überträger sein könne. HILLENBERG weist die Abhängigkeit der Epidemiologie des Fleckfiebers von dem Verhalten der Laus für Wolhynien nach, glaubt allerdings als Hilfsmoment noch die Annahme heranziehen zu müssen, daß „der Erreger sich wohl in irgendeiner Dauerform in der Laus halten“ könne. Auch ZLOCISTI bestätigt nach Erfahrungen in der Türkei die Abhängigkeit des epidemiologischen Verhaltens des Fleckfiebers von der Biologie der Laus. Der Rückgang im Hochsommer sei eine Folge der besseren Hygiene, der Lichtwirkung auf die Brut, des Schwitzens und anderer Momente. Bekanntlich wird der Einfluß der heißeren Jahreszeit auf Erhöhung der Ruhr- und typhösen Erkrankungen mit Verstärkung der Kontaktmöglichkeiten und Herabsetzung der Resistenz erklärt. KREUSER sieht z. B. den Ruhranstieg in der heißen Jahreszeit nach epidemiologischen Studien für Saarbrücken und Saarlouis 1914—20 in einer Vermehrung der Keimausscheider durch Gastricisimen und einer erhöhten Übertragungsmöglichkeit durch die sommerliche Fliegenplage begründet.

Für das Verhalten der Malaria in Palästina hat KLIGLER auf dem internationalen Malaria-Kongreß in Rom 1925 angegeben, daß ihr Auftreten mit den Regenzeiten in Zusammenhang stände, die ihrerseits die Anophelesmenge beeinflussen. Er erklärt das überwiegende Auftreten der Tertiana im Frühjahr und der Tropica im Spätherbst mit den für die Parasitenentwicklung in den betreffenden Jahreszeiten vorhandenen Temperatur-Optima. Die geschilderten Gesetze der Typhusepidemiologie findet MANTEUFEL (2) auch für die Tropen bestätigt und erklärt die dort vorhandene große Acme in der trockenen Zeit mit der dort besonders großen Bedeutung der Staub- und Fliegenplage.

In die kontagionistische Anschauung spielen noch hinein die Faktoren der Variabilität der Erreger und der persönlichen Disposition. Diese Fragen haben jedoch einen solchen Umfang in der Literatur der letzten Jahre angenommen, daß sie gesondert besprochen werden müssen.

c) Einwände gegen die Berechtigung der kontagionistischen Anschauung.

BÜRGERS (2) weist darauf hin, daß es auffallend sei, warum z. B. bei Typhus nicht öfter durch die Dauerausscheider Epidemien entstünden, und warum überhaupt nicht häufiger große Epidemien ausbrächen. JÜRGENS (1, 2) spricht von „dem aus anderer Ursache aufsteigenden endemischen Typhus“ und behauptet, daß bei der Hannoveraner Epidemie 1926 die Ausbruchszeit der Epidemie nicht mit der Inkubationszeit übereingestimmt habe und daß die Bekämpfung erst eingesetzt habe, als der Höhepunkt bereits überschritten war. Das setzt die Annahme voraus, daß zuerst der Typhus in großem Umfange larviert vorhanden ist. JÜRGENS (1) ist der Meinung, „daß für das Aufsteigen der Epidemie aus dem latenten Infekt uns noch jede ausreichende Erklärung fehlt.“ Er glaubt, daß außerhalb des Arbeitsgebietes des bakteriologischen Prinzips noch Aufgaben liegen, die der Bearbeitung bedürfen. FRIEDBERGER (3) hat eine Reihe von Argumenten gegen die Bedeutung von Trinkwasser- und Milchepidemien als die Ursache explosiver Typhusepidemien zusammengestellt. Er führt unter anderem an, daß in früheren Zeiten ohne zentrale Versorgungsanlagen Explosionsepidemien noch häufiger gewesen seien und dieselbe Verlaufskurve gehabt hätten wie heutzutage. Obwohl das Wasser einen allgemeinen Konsum habe, bestände ein enger Konnex der Erkrankten mit der sozialen Struktur. FRIEDBERGER wundert sich darüber, daß Bacillenträger in Milchbetrieben nicht häufiger zu Epidemien Anlaß geben. Ferner zeigt er an Tabellen der Gothaer Lebensversicherungsgesellschaft den Einfluß des sozialen Milieus auch beim Typhus und hält die Trinkwassertheorie für erschüttert. Wie er sich jedoch die bevorstehende „neue Epoche der Epidemiologie“ denkt, gibt er nicht an. An anderer Stelle spricht er (2) sogar von drei fundamentalen Irrtümern des starren medizinisch-polizeilichen Systems, die darin bestehen:

1. Es gelingt nicht, die ersten Fälle von Infektionen zu ermitteln und durch ihre Unschädlichmachung die Quelle zu verstopfen; kaum zwei Drittel aller Fälle werden gemeldet und diese zu spät; die schwerste Ansteckung erfolgt durch Kontakt mit den „Frühfällen“. Mehr als ein Drittel der Erkrankungen verläuft bei Kindern als Typhus levis.

2. Eine Epidemie reift langsam heran, larvierte Fälle und allmähliche potentielle Infektion führen dazu, bis fast immer im Herbst die Summe aller Bedingungen erreicht ist. Die Epidemie tritt nur explosionsartig in Erscheinung, in den Gesichtskreis der amtlichen Stelle, meist jenseits des Gipfels, der steile Anstieg ist oft durch die Meldungen verursacht.

3. Der Erfolg der Maßnahmen ist — wie schon erwähnt — scheinbar, da letztere erst nach dem Gipfel einsetzen.

In einer weiteren Veröffentlichung behauptet FRIEDBERGER (4), daß die Typhusfrequenz schon vor der Entdeckung des Typhusbacillus und Einsetzung der Bekämpfungsmethoden gesunken sei. Seine Einwände und Vorwürfe hat LENTZ (5) widerlegt. LENTZ gibt zu, daß die ersten Fälle schwer zu ermitteln sind. Aber allzu oft sei durch die bewährten Maßnahmen eine Epidemie vermieden worden, ohne daß jemand davon Notiz genommen hat. Die Meldekarten enthielten auch die Angabe des Erkrankungstages, der für die kurvenmäßige Darstellung verwendet würde. Bei der Hannoveraner Typhusepidemie seien

die sozial tiefer stehenden Schichten nicht mehr betroffen worden, als es der Wohndichte entsprochen hätte. Im Hochsommer und Herbst sei der Darmkanal empfindlicher, es bestände eine vermehrte Ausscheidung bei den Bacillenträgern. ROBERT KOCH habe selbst die *prophylaktische* Typhusbekämpfung durchgeführt und der Erlaß des preußischen Ministeriums für Volkswohlfahrt vom 4. 3. 28 fordere gerade die Durchuntersuchung des Personals der Molkereien und Wasserversorgungsanlagen in den *typhusbedrohten* Orten, besonders in Kur- und Badeorten. FRIEDBERGER habe seit 10 Jahren das Vorhandensein von Irrtümern der KOCHSchen Schule behauptet, aber zu ihrer Beseitigung keine

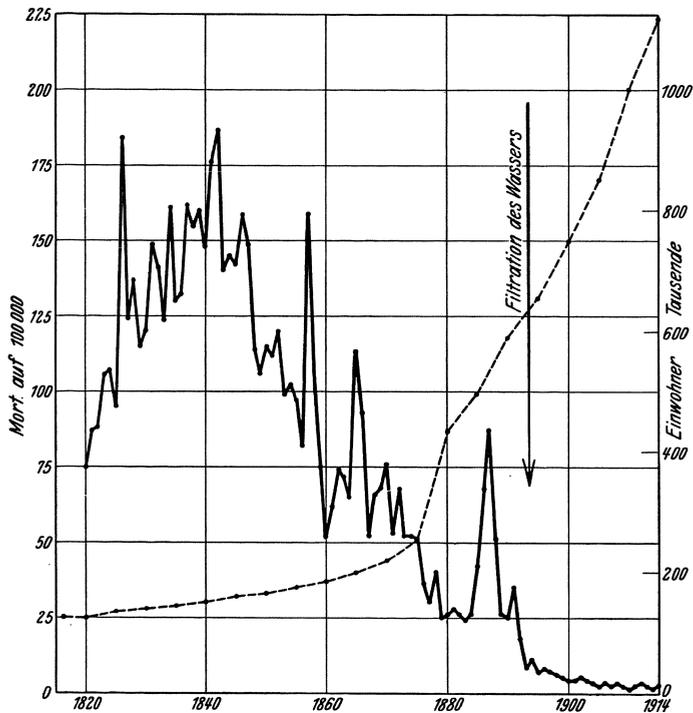


Abb. 1. Typhusmortalität und Bevölkerungsziffer in Hamburg 1820—1914.
(AUS PRAUSNITZ in KRAUS-BRUGSCH.)
— Typhusmortalität auf 100 000 Lebende. - - - - Einwohnerzahl.

neuen Wege gewiesen. WOLTER hat 1925 die Mortalitätskurve des Typhus in Hamburg von 1820—1900 mitgeteilt und aus dem Verlauf geschlossen, daß die in den 60er Jahren einsetzende Kanalisation der Grund des Rückgangs der Typhusfrequenz ist. PRAUSNITZ (1) hat diese Kurve bis 1914 weitergeführt und kommt zu einem ganz abweichenden Ergebnis (vgl. Abb. 1).

Erst in unmittelbarem Anschluß an die einwandfreie Filtration des Trinkwassers 1893 verschwindet der Typhus fast vollständig und dauernd, nicht nach der Kanalisation in den 60er Jahren! SALUS, der den vorher geschilderten lokalistischen Anschauungen über den dominierenden Einfluß der Bodenbeschaffenheit und Trockenheit auch ablehnend gegenübersteht, ist der Ansicht, daß von einer *weiteren* energischen Durchführung der Trinkwasserversorgung,

Kanalisation und Nahrungsmittelschau noch große Erfolge erwartet werden können. Er erhofft gleichzeitig durch weitere Forschung über die näheren Bedingungen einer gehäuften Disposition zur Erkrankung noch neue wesentliche Gesichtspunkte für die Seuchenbekämpfung.

Es stellt sich uns die kontagionistische Lehre von dem Entstehen, Verlauf und Erlöschen von Seuchen mit ihren Maßnahmen als der Grundpfeiler der Seuchenbekämpfung dar; sie kann zwar in ihrer nackten Form nicht alle Probleme lösen, doch können die neueren, später geschilderten Forschungsergebnisse der Seuchenlehre ohne wesentliche Widersprüche in sie einbezogen werden. Vom Standpunkt der öffentlichen Gesundheitspflege wird man somit auch weiterhin von ihr als Grundlage ausgehen müssen.

III. Abhängigkeit des Seuchenganges von variablen Faktoren: Empfänglichkeit, Erreger, äußere Bedingungen.

Eine Anzahl von Forschern zieht zur Erklärung des Seuchenganges eine ganze Reihe von Faktoren heran, durch deren Zusammenwirken erst eine Erklärung der epidemiologischen Geschehnisse möglich erscheint. Individuelle Disposition oder Resistenz sowie verschiedene Arten von Dispositionsverhältnissen in bezug auf Geschlecht, Rasse, Alter, ferner Verhalten der Erreger nach Virulenz, Menge und Variabilität und äußere Momente sind die hauptsächlichsten Größen, deren variable Bedeutung in Betracht gezogen wird. Davon sagt GOTTSCHLICH (1): „Die wechselseitige funktionelle Beziehung zwischen Erreger und Organismus enthält mehrere Elemente teils qualitativer, teils quantitativer Art, und ist innerhalb gewisser Grenzen variabel“.

Eine Reihe von tierexperimentellen Beobachtungen haben gerade diese Art der epidemiologischen Betrachtungsweise gefördert. PRAUSNITZ (4) erklärt die Verlaufsart der Tierseuchen besonders durch zwei Variable: die individuelle Resistenz der infizierten Wirtstiere und die infizierende Dosis der Bakterien. Die Ergebnisse der tierexperimentellen Untersuchungen von TOPLEY in England, und WEBSTER am Rockefeller-Institut in Amerika und anderen besonders über den Mäusetyphus in Mäusedörfern sind von PRAUSNITZ in ihren wesentlichen Punkten zusammengestellt worden. Der Verlauf von solchen Mäusetyphus-epidemien war etwa folgender: Nach Beibringung des Infektes und Verstreichen der Inkubationszeit erkranken zunächst sporadisch anfällige Individuen. Dadurch wird eine größere Ausscheidung und eventuell Anreicherung der Erreger bewirkt, die nach Erreichung der „kritischen Werte“ der Virulenz und Dosis zu der eigentlichen Epidemie führt. Allmählich nehmen die Empfänglichen ab, der Umlauf der Erreger läßt nach, aber es bleiben Dauerausscheider für neue Epidemien erhalten. Ein wichtiges Ergebnis liegt bei den Versuchen darin, daß es durch den Zuzug neuer Individuen gelang, die Epidemie wieder zu neuem Aufflammen zu bringen. Hier ergeben sich schon deutliche Vergleichsmöglichkeiten für menschliche Verhältnisse; der Zuzug neuer Individuen entspricht den Wirkungen des menschlichen Verkehrs und stärkeren Durchmischungen der Bevölkerung durch Wanderungen, Reisen, Kriege.

Durch Aufteilen der Mäusedorfinsassen wird das Infektionsrisiko verringert, es gelingt die Abbremsung der Epidemie durch Verteilung der infizierten Mäuse auf mehrere kleine Aggregate (nach PRAUSNITZ (2). Virulenzschwankungen

haben möglicherweise bei den Experimenten Einfluß, aber wichtiger scheint die infizierende Dosis zu sein. Es ist ferner gelungen, eine Standardmortalitätskurve herzustellen, sie ist das Maß des Gleichgewichtes zwischen Virulenz der Mikroben und Empfänglichkeit der Wirte. Dieser von WEBSTER eingeführte Begriff der Standardmortalitätskurve [PRAUSNITZ (3)] bezieht sich auf die Bedeutung der individuellen Resistenz; es blieben z. B. 20—30% der Mäuse verschont, bakterienfrei, ohne serologische Veränderungen (Agglutinine). Multipla der kritischen Dosis töteten nicht alle Tiere mit Sicherheit. Die Resistenz konnte durch vitaminreiche Ernährung auf das Vierfache gesteigert werden; auch hier bestehen Parallelen zu gewissen äußeren Einflüssen beim Menschen, wie körperliche Arbeit, Wohndichte, Jahreszeit, Ernährung usw. Daneben gibt es noch eine erbliche unspezifische Resistenz. Man kann demnach ganz allgemein sagen: bei einer Epidemie in einem bestimmten Beobachtungsbecken geht Teil A zugrunde, Teil B erkrankt, übersteht die Krankheit und gibt zum Teil die Dauerausscheider ab, Teil C ist gefeit. Mithin ist die Erhaltung der Seuche durch Teil B gesichert.

PRAUSNITZ (1, 3) stellt für das Werden und Vergehen der menschlichen Epidemien drei variable Faktoren auf:

1. Erreger (mit Berücksichtigung von Zahl und Virulenz).
2. Widerstandsfähigkeit der Infizierten oder Disposition.
3. Gewisse äußere Bedingungen.

Er wendet diese Faktoren auf die bekannten menschlichen Seuchen an, um zu einem epidemiologischen Verstehen zu kommen. Von der Grippe sagt er z. B.: nach den Pandemien (z. B. 1889/90 und 1918) bleibe eine gewisse Durchseuchungsimmunität zurück. Der Erreger sei durch immer spärlichere Passagen allmählich weniger virulent geworden; auch sei zum Schluß der Pandemie allmählich eine Abnahme in der Zahl der Erreger eingetreten. Die Bevorzugung der verschiedenen Altersklassen habe gewechselt. Bei den nicht durchseuchten Völkern Asiens und Afrikas sei die Seuche mit ungeahnter Heftigkeit verlaufen. Zu den gewissen äußeren Bedingungen rechnet er unter anderem Klima und Lebensgewohnheiten der Menschen, sowie biologische Eigenschaften der Zwischenwirte. Die jahreszeitlichen Wellen seien oft zu erklären durch Faktoren wie Fliegenplage, Obstgenuß, Reisedurchmischung, Wasserversorgungsverhältnisse usw.

Auch NEUFELD (1) schöpft aus den gestreiften experimentell-epidemiologischen Arbeiten über den Mäusetyphus usw. Nutzanwendungen für den Epidemieverlauf beim Menschen. Er hebt noch hervor, daß bei den Experimenten ein deutlicher Einfluß der Schutzimpfung nachzuweisen war. Durch die aktive Immunisierung wurde eine erhebliche Anzahl der Tiere gerettet und der Tod der übrigen hinausgeschoben. Bei den geimpften Tieren wurde eine stärkere und dauernde Allgemeininfektion verhindert (Kontrolle durch Obduktionsbefunde, kulturelle und serologische Methoden). Wenn die geimpften Tiere mit vollem empfänglichen Tieren zusammen waren, hatte der Impfschutz auf die Dauer keinen Nutzen. NEUFELD möchte für den Epidemieverlauf besonders vier Faktoren berücksichtigt wissen:

1. die *natürliche Empfänglichkeit*,
2. die *erworbene Immunität*.

Für die bestimmende Bedeutung dieses Faktors bleiben die Masern das klassische Beispiel. Nach Anschauungen KOCHS tritt auch die Malaria in endemischen Gegenden als Kinderkrankheit auf. Ähnlich liegen die Dinge bei der Tuberkulose. Aus der Tierseuchenlehre liegen Beobachtungen vor, nach denen europäische Pferde, die nach Ostasien gebracht werden, dort sofort an Rotz schwer erkranken, während der dortige Tierbestand sich bereits auf die Krankheit eingestellt hat. Auch die Rinderpest und die Rattenpest geben in dieser Hinsicht Analoga. Das Verhalten der Cholera in Indien hält NEUFELD aber für noch ungeklärt und zwar besonders hinsichtlich der Frage, ob es eine chronische Form oder ein Überdauern der Erreger gäbe und ob gewissen Wassersaprophyten eine Bedeutung beizumessen sei.

3. Die *Virulenz der Erreger*:

Hier ist besondere Vorsicht bei der Beurteilung am Platze. Bei der Influenza wird man z. B. ganz ohne diese Annahme nicht auskommen.

4. Die *Masse der Erreger*:

Die Wirkung der Dosis im Einzelfall ist nicht ganz klar, besonders zeigen Versuche mit parenteraler Einverleibung der Erreger manche Unklarheiten. Wichtig sind hierbei die Beobachtungen englischer Militärärzte über Meningokokkenträger. Es stellte sich eine Zahl von 2—5% Bacillenträger als gefahrlos heraus, während bei 20% epidemische Meningitis auftrat. Allerdings ist es oft „nicht leicht [NEUFELD (3)], Quantität und Virulenz auseinander zu halten, und es ist sicher, daß wir früher viel auf Virulenzänderungen geschoben haben, wo Unterschiede in der Menge der Erreger vorlagen.“ Zwar gibt NEUFELD (4) zu, daß gewisse äußere Bedingungen wie Jahreszeit, Lebensweise, einen großen Einfluß auf den Seuchengang haben, aber nur dadurch, daß sie auf einen der Faktoren: Masse der Erreger, Dosis, Empfänglichkeit der Individuen einwirken.

Bei der Tuberkuloseforschung wird übrigens schon seit langem die Bedeutung der „massiven Infektion“ voll gewürdigt. Gerade auf dem Unterschied zwischen einer leichten Schmierinfektion im Kindesalter und der Massigkeit einer Infektion eines nicht „durchseuchten“ Organismus baut sich vieles bei der Erklärung der verschiedenen Reaktionsformen der Krankheit auf. In der Kriegs- und Nachkriegszeit haben sich bei der Tuberkulosestatistik große Schwankungen in der Morbidität und Mortalität bemerkbar gemacht. REDEKER hat aber nachgewiesen, daß für die Kriegssterbeziffer der Tuberkulose der ausschlaggebende Faktor die Ansteckungshäufung und nicht die Exacerbation ist. Er sagt, daß Exacerbation eine Störung der schon erreichten Allergie bedeutet und damit zu einer dadurch bedingten Altersbeschleunigung alter Tuberkulosen führt. Zu dem gewohnten Krankheitsverlauf mit primären, sekundären und tertiären Formen sei aber im Krieg eine Tuberkuloseseuche mit typisch torpiden Formen getreten. Da die Krankheitsform der *Seuche* viel kürzer ist als die der *Durchseuchungsform*, sei der übliche Rückschluß von den gestiegenen Mortalitätsziffern auf die Morbiditätszahlen falsch; umgekehrt allerdings sei auch nicht von dem Sinken der Mortalitätsziffern seit 1919 auf einen Rückgang der Tuberkulosemorbidität zu schließen. Zu diesen Schlüssen kommt REDEKER, weil er von der Bedeutung der massiven Infektion, der Ansteckungshäufigkeit ausgeht. Es ist allerdings nur ganz allgemein die Wichtigkeit der Infektionsdosis nach den neuesten diskutierten Anschauungen hervorgehoben worden, und BÜRGERS (1) weist darauf hin, daß darüber noch genauere Ergebnisse abgewartet

werden müssen. Er hat z. B. 78 Meerschweinchen mit je 1 Milliarde Pseudotuberkelbacillen infiziert, um die Wirkung der Infektionsdosis näher zu bestimmen; 30 Tiere sind ihm dabei interkurrent gestorben und die toten sowie die überlebenden Tiere zeigten keine Zeichen einer spezifischen Erkrankung. In bezug auf Resistenz und künstliche Immunisierung bezeichnet er es als noch durchaus fraglich, ob es besser sei, eine geringe Immunisierung aller Individuen oder eine höhere Immunisierung weniger Individuen für erstrebenswert zu halten.

KISSKALT (4) tritt warm für die „enorme Rolle der Disposition“ in der Epidemiologie ein und sagt sogar: „Wenn wir von den Erregern nichts wüßten und von der Disposition so viel wie jetzt von den Erregern, wären die Seuchen besser erforscht als heute.“ Er denkt dabei an die Immunitätsreaktionen bei Scharlach und Diphtherie, an die Seltenheit der Gruppenfälle. Bei schweren Gefängnisepidemien seien nur 12—33% erkrankt, obwohl sicher viel mehr Personen, die eben nicht disponiert waren, Bacillen aufgenommen hätten. Jedes Lebensalter habe seine eigene Disposition (Versuche mit Coffein und Strychnin). Die Tatsache, daß das weibliche Geschlecht mehr Disposition für Scharlach besitzt als das männliche, erklärt er mit dem Einfluß der Menstruation. Mit den dispositionellen Fragen steht nach KISSKALT in engstem Zusammenhang die Bedeutung der einverlebten Bacillenzahl. Die bakterielle Dosis macht bei Wasserepidemien die Erkrankungszahl so viel geringer als bei Milchepidemien. Daneben erkennt er die Einflüsse der Virulenz an. Er hält die heutige Aufklärung der Epidemien für unbefriedigend (z. B. hätten im letzten Jahr 1926 in Südbayern 55 unaufgeklärte Typhusfälle 65 aufgeklärten gegenüber gestanden!). Er fordert deshalb von der induktiven Epidemiologie, die Seuchen für sich mit allen Einzelheiten zu studieren und die Folgerungen der deduktiven Epidemiologie (besonders der bakteriellen Forschung) zu verifizieren, abzulehnen oder zu ergänzen. In seinen Untersuchungen über Entstehen und Vergehen von Seuchen, in denen er den historischen Gang der akuten Seuchen aufzuklären versucht, bemerkt KISSKALT (3), daß gerade die *Entstehung* der Seuchen nicht nur durch Einschleppung von Bakterien, sondern auch durch Zunahme der Disposition bedingt sei (Masern, Scharlach, Influenza usw.) Über das Vergehen von Seuchen stellt er nur fest, daß viele Seuchen zwar abgenommen hätten, aber diese Tatsache nicht restlos geklärt werden könne: Daß die Pocken um 1800 abgenommen haben und zwar zweifellos infolge der JENNERSchen Impfung, wird kaum bestritten werden können. Aber die enorme Schwankung in der Letalität zwischen damals und der heutigen milden Form in England und Amerika ist nicht geklärt. KISSKALT nimmt an, daß die Pocken in Deutschland auch heute noch ungünstiger auftreten würden, da von Osten her bössartige Fälle eingeschleppt werden könnten. Zwar hält er die Wirkung des Diphtherieheilserums für eine „wichtige Ursache“ des Rückganges der Diphtherie, weist aber darauf hin, daß Diphtherie schon 1583 in Spanien und 1618—42 in Italien gewütet habe und spontan erloschen sei. Die Pest, die im Mittelalter Opfer in ungeheuren Zahlen gefordert hat, sei nicht nur vom 19. Jahrhundert ab durch Bekämpfungsmaßnahmen fast ganz verschwunden; es könnten sich Änderungen in den Zwischenträgern eingestellt haben (schwarze Hausratte — große graue Ratte — Veränderung bei der Flohübertragung usw.). Er erinnert an tuberkelähnliche Knötchenbefunde mit pestähnlichen Bacillen

bei Ratten in neuerer Zeit in Indien und auch an den Befund von choleraähnlichen Bacillen mit veränderten Eigenschaften ohne Pathogenität, die man bei Gesunden in den Quaratänelagern am Sinai und in Ägypten gemacht habe. Eine Erklärung für das Vergehen durch die Bekämpfungsmaßnahmen reicht auch bei Scharlach nicht aus. (Von 6,1 pro Zehntausend im Jahre 1877 auf 0,1 pro Zehntausend im Jahre 1923 in den deutschen Städten.) Als die Krankheit am meisten sank, „waren die Maßnahmen zu wenig entwickelt, um diesen Erfolg haben zu können.“ Er bezweifelt allerdings, ob es so günstig bleiben wird (1926!), da gerade der Scharlach schon oft Überraschungen gebracht hat. Bei dem Wandern der Seuchen macht KISSKALT (2) die Schnelligkeit der Ausbreitung abhängig von verschiedenen Momenten wie Verkehr, Bekämpfungsmaßnahmen, Disposition (GOTTSTEIN: „Viele Funken erloschen“), Keimzeit u. a.

Die Untersuchungen über das jahreszeitliche Verhalten der Diphtherie im Zusammenhang mit den Erkältungskrankheiten führen GUNDEL zu dem Ergebnis, daß das Zustandekommen der Diphtherieerkrankung abhängig ist von der Realisierung des Bedingungskomplexes: Infektionsquelle, Transportweg, Eintrittspforte, Virulenz der Erreger (variabel) und Mischinfektion. Die variablen Glieder machen die epidemiologischen Untersuchungen besonders schwer. Ebenso sind nach HAMBURGER, der die Diphtherie für das Schulbeispiel einer fakultativen Infektionskrankheit ansieht, Erreger und Disposition variable, nicht konstante Größen. Er glaubt, daß die Disposition nicht nur individuell verschieden ist, sondern auch bei demselben Individuum schwankt. Sie soll nicht nur von dem Antitoxin, sondern auch von einem zweiten komplexen Faktor X abhängig sein. Hinsichtlich der Fähigkeit zur Antitoxinbildung unterscheidet er u. a. euergische und dysergische Menschen, dazwischen ständen die „Mesergiker“.

Auch bei der in jüngster Zeit so vielfach diskutierten „malignen Diphtherie“ sollen die dispositionellen Momente eine primäre Bedeutung haben. KOSCHALE kam zu dieser Auffassung durch die klinische Beobachtung, daß gerade die dicken, „pastösen“, gut ernährten Kinder öfter an maligner Diphtherie erkranken als magere Kinder mit gutem Turgor. Veranlaßt durch LEICHTENTRITTS Untersuchungen über ein besseres Wachstum von Bakterien auf dem Blut masernkranker Kinder, hat KOSCHALE durch tierexperimentelle Untersuchungen die Ansicht zu stützen versucht, daß Faktoren im Makroorganismus die Malignität der Erkrankung beeinflussen. Er hat also das Hammelserum der Löfflerplatten durch Serum von Kranken mit maligner und gewöhnlicher Diphtherie und von Bacillenträgern ersetzt und die darauf gewonnenen Diphtheriestämme an Meerschweinchen verspritzt. Die vorläufigen 5 Ergebnisse, die für seine Annahme zu sprechen scheinen, mögen zunächst jedenfalls Anlaß zu weiterer Nachprüfung geben.

SELIGMANN (1) hat im Auftrage der Hygienesektion des Völkerbundes die Cerebrospinalmeningitis in Preußen in den Jahren 1923/24 genau bearbeitet. Er fand viel sporadische Fälle unbekannter Herkunft, aber auch eine Reihe disponierender äußerer Momente:

13mal bestand eine Familieninfektion,

21mal war ein Trauma kurz vorher nachzuweisen,

17mal lag ein Trauma eine bis mehrere Wochen zurück bzw. es bestand Otitis media.

Außerdem schien ihm bisweilen eine ausgesprochene Familiendisposition vorzuliegen. Er stellt jedenfalls die Bedeutung des Kontagions hinter die der dispositionellen Momente. Es überwogen Erkrankungen im jugendlichen Alter, beim männlichen Geschlecht. Bei den Bergarbeitern wäre eine krankheitsfördernde Bedeutung der Steinkohlengruben denkbar. Bei ihnen ist Pharyngitis sehr verbreitet (Kohle, Staub) und über $\frac{1}{3}$ sterben infolge von Traumen.

Unter den Momenten, die eine Beeinflussung des befallenen Organismus im Sinne der Infektionsbereitschaft herbeiführen, führt SELIGMANN (2) auch die Wirkungen der Menstruation an. Er erinnert an Beobachtungen, die SELTER bei Prüfung der Tuberkulinempfindlichkeit während der Menstruation gemacht hat. Es wurden ferner rezidivierende anginöse Erkrankungen im Zusammenhang mit der Menstruation beobachtet, und er wirft die Frage auf, ob nicht die alte Hausfrauenregel, innerhalb der Menses nicht „einzumachen“, mit biologischen Einflüssen auf Hefe und Spaltpilze zu erklären wäre. MARTINI spricht geradezu von *Provokationsepidemien*, wobei er an folgende Auslösungsmomente denkt: Körperschwächungen durch Blutverlust, Strapazen, Unterernährung, Erkältung. — Er weist auf die Malariaepidemie 1918 am Wardar nach einem Temperatursturz hin und erwähnt die Aktivierung latenter Trypanosomenerkrankungen nach starken Anstrengungen bei Zugtieren. Die großartigste Erscheinung einer Provokationsepidemie liegt nach MARTINI auf dem Gebiet der klimatischen Faktoren. Die Erkrankungsdisposition infolge Störung des physiologischen Gleichgewichtes soll auch nach Untersuchungen von WEISSFEILER bei einer Genfer Typhusepidemie 1927 nachweisbar gewesen sein. Durch Erhebung einer Reihe anamnestischer Individualfaktoren glaubt WEISSFEILER nachweisen zu können, daß die erhöhte Krankheitsbereitschaft durch folgende resistenzvermindernde Momente bedingt war: Reise, Grippe, psychische Erregung, Müdigkeit, schlechtes Allgemeinbefinden sowie lokale Schädigungen, die das Eindringen der Bakterien in die Schleimhäute begünstigten (Angina, Pharyngitis, gastrointestinale Störungen, Appendicitis, Helminthiasis, mechanische Verletzung der Schleimhäute usw.). Diese Untersuchungen haben eine deutliche Beziehung zu der von SALUS a. a. O. erwähnten, wünschenswerten näheren Analyse des Begriffs „Massendisposition“. LEMPER bespricht die Eigentümlichkeiten des Grippeverlaufs in einem Säuglingsheim nach der Variabilität der Erreger, Disposition und Umwelt. Während einmal eine deutliche Bevorzugung der in ihrer Widerstandsfähigkeit geschädigten, atrophischen Säuglinge festzustellen war, erkrankte ein anderes Mal alles wahllos. Er schreibt daher den klimatischen Faktoren eine deutliche Beeinflussung zu. Es stellten sich epidemische grippale Infekte ein, wenn bei geringem oder fehlendem Sonnenschein Lufttemperatur und Luftdruck sanken, während die relative Feuchtigkeit anstieg.

HUEPPE schreibt „dem Moment der Krankheitsanlage, sowohl der vererbten Konstitution wie der erworbenen 2. Natur“ eine viel größere Rolle für die Seuchenabnahme oder Zunahme zu als der Veränderlichkeit in der Virulenz der Krankheitserreger. Er weist daraufhin, daß ganz verschiedene Krankheitserreger auffallend ähnliche Gewebsreaktionen hervorrufen; so entstanden bei Lepra, Tuberkulose und Syphilis ähnliche Bildungen in Gestalt von Knötchen, Tuberkeln und Gummata, weil sich die Erreger oft an bestimmte Atomkomplexe der Zellen anlegten oder solche außer Funktion setzten, während die ganze Zelle doch aus einem sehr komplizierten Atomkomplex bestände. Das Erlöschen

der Seuchen beruht angeblich auf Erschöpfung der in der Bevölkerung vorhandenen Krankheitsanlage. Es sei z. B. die volle Virulenz der Erreger bei Cholera und Typhus oft am Schluß der Epidemie nachgewiesen worden. Ein Krankheitsvorgang sei eben eine Funktion variabler Größen.

Das Erlöschen von Seuchen, trotzdem alle Bedingungen für ein Fortbestehen der Seuche gegeben zu sein scheinen, ist eine immer wieder auf ihre Grundursachen zerlegte Frage, die bei den einzelnen Seuchen verschieden beantwortet wird. ZIEMANN glaubt z. B. für das Erlöschen der Malaria trotz günstiger Bedingungen ein Zusammenwirken folgender Momente verantwortlich machen zu müssen:

1. die Chininisierung der Bevölkerung (nach KOCH),
2. eine Immunität der Anophelen (nach SCHAUDINN und CELLI 1902),
3. Drainage und Abnahme der Sommertemperatur (für England nach GILL 1921),

4. die Anopheles hat sich mehr an tierische Nahrung gewöhnt infolge Änderung der Landwirtschaft (nach ROUBAUD, Wesenberg-Lund ca. 1921).

Zum Schluß dieser Zusammenstellung verschiedener variabler Größen sei noch ein tierversuchlicher Beitrag für den Einfluß der Disposition besprochen. FREUND hat diese Beobachtungen gelegentlich einer unter den Versuchstieren herrschenden Stallseuche angestellt. Es wurden analysiert das Verhalten von Kaninchensepticämie und von Meerschweinchenseuchen (Pasteurellose, Pneumokokken- und Paratyphusepsis). Der Verfasser kommt zu folgenden Schlüssen:

1. Die Seuchenerreger konnten im Laboratoriumsexperiment und unter gewöhnlichen Bedingungen eine echte Infektion mit dem Erfolge der Erkrankung in der Regel nicht hervorrufen.

2. Es sind also Einflüsse verantwortlich, die die Widerstandsfähigkeit herabsetzen, und zwar thermische Schädigungen (Erkältung) und z. B. chemische Schädigungen (Versuch mit Einwirkung von 1% argent. nitr. Lösung und Senföl auf die Schleimhäute).

Er schließt daraus: „Erst wenn die natürlichen Abwehrkräfte des Körpers durch Schädigungen irgendwelcher Art geschwächt worden sind, vermögen die hier in Frage kommenden Mikroorganismen Fuß zu fassen, sich zu vermehren und von dem Ort ihrer ersten Ansiedlung aus eine schwere Allgemeininfektion herbeizuführen.“ Daneben wird die Rolle der Virulenz und der Mischinfektion zugegeben.

Die Berücksichtigung der Veränderlichkeit der Erregerverhältnisse, der Disposition und der Umweltbedingungen haben also zu einer komplexen Auffassung des Seuchenproblems geführt. Aufbauend auf den Gesetzen der Spezifitätslehre werden hier eine Anzahl von Lücken in dem Verständnis des Seuchenganges durch Einbeziehung der Bedeutung der angeführten Faktoren ausgefüllt. Für den Standpunkt der öffentlichen Gesundheitspflege bleibt die Beseitigung der Infektionsquelle als Forderung bestehen, besonders bei Berücksichtigung der Untersuchungen über die Infektionsdosis. Es gesellt sich dazu die Schaffung möglichst günstiger Abwehrverhältnisse der Individuen durch Vermeidung allgemein schädigender Umwelteinflüsse und durch aktive Immunisierung. Als Maßnahmen gegen die durch klimatische Einflüsse entstehenden Infektionsbedingungen würde rechtzeitige und eingehende Aufklärung zu nennen sein, die dem Einzelorganismus bei der Verhütung der Infektion nützlich werden kann.

IV. Die Variabilität der Mikroorganismen.

Die speziellen Forschungsergebnisse der Mikrobiologie der letzten Jahrzehnte haben den Einfluß, den die Variabilität der Mikroorganismen auf den Seuchengang hat, erkennen lassen. Diese Eigenschaft der Mikroben ist zu einem selbständigen Faktor bei der Betrachtung des Seuchenproblems geworden. Bereits 1919 hat GOTTSCHLICH (2) zusammenfassend darüber folgendes festgestellt: Die Parasiten entstehen durch phylogenetische Entwicklung aus freilebenden, verwandten Arten. Die phylogenetische Anpassung der freilebenden Form zum Parasiten kann auf zweierlei Arten entstehen:

1. *Indirekt*: durch Anpassung an das Leben eines Zwischenwirtes, speziell in blutsaugenden Insekten, wo Schmarotzer, die zunächst nur ihre Existenz im Körper des Insekts führen, weiterhin zu Blutparasiten der Menschen werden. DOFLEIN hat 1908 auf der Versammlung der Naturforscher und Ärzte nachgewiesen, daß die geschlechtliche Entwicklung der Mikroorganismen ausnahmslos im Zwischenwirt, die ungeschlechtliche Entwicklung ausnahmslos im menschlichen Blut erfolgt. Die geschlechtliche Entwicklung ist als die phylogenetisch ältere aufzufassen, daher spricht der Befund dafür, daß die Anpassung der Mikroben, ausgehend von der ursprünglich freilebenden Form, zunächst an den Zwischenwirt und dann durch den Akt der Blutsaugung an den Menschen erfolgt ist.

2. *Direkt*: Eine direkte Anpassung geht aus den zahlreichen Befunden eigenartiger Rassen von Streptokokken, Kapselbacillen, Streptotrichen, Spirochäten, Colibakterien usw. hervor. („Unfertige Infektionserreger.“) Für eine phylogenetische Entstehung der Infektionserreger spricht die Stufenleiter von pathogenen und saprophytären Mikroben, die Tatsachen, daß zu fast jedem Krankheitserreger verwandte Arten bekannt sind (Staphylokokken, gramnegative Kokken, Colibakterien, Ruhrbacillen usw.), daß ferner die Krankheitserreger fast stets zu verwandten Gruppen vereinigt sind und endlich daß die Spezifität der einzelnen Erreger sehr ungleich ausgebildet ist. Demnach hält GOTTSCHLICH (2) die Spezifität der Erreger für nichts schlechthin Gegebenes, sondern für etwas phylogenetisch Gewordenes, und zwar für ein in sehr ungleichem Grade differenziertes Produkt. Es gibt spontane und sprunghaft auftretende Variationen der Erreger, die das Kommen und Gehen der Seuchen mitbestimmen. Auf der Tagung der Mikrobiologischen Gesellschaft 1924 hat GOTTSCHLICH (3) diesen Begriff der Variabilität einer näheren Analyse unterzogen. 12 Stunden Bakterienkultur entsprechen etwa 30 Jahren im menschlichen Leben, und in 30 Jahren spielen sich die Vorgänge der Assimilation, des Aufbaues, der Vererbung etwa 22000mal so häufig ab wie beim menschlichen Organismus. Es wird außerdem zu bedenken sein, daß wir die Mikroben erst seit etwa 40 Jahren kennen, während von den höheren Lebewesen geologische Epochen ihrer Entwicklung bekannt sind. Die Variabilität der Erreger in bezug auf die unmittelbare oder direkte Anpassung führt GOTTSCHLICH (4) zu einer Einteilung der Mikroben in eine Reihe von Gruppen. Er unterscheidet:

a) *Fakultative Parasiten*: Die Erreger der anaeroben Wundinfektionen führen großenteils ein harmloses Dasein als Bewohner des Darmes der Haustiere oder im gedüngten Boden. Sie gelangen nur ausnahmsweise in die lebenden Gewebe. Der Tetanusbacillus ist ein Beispiel für das Anfangsstadium der

phylogenetischen Entwicklung, da seine Ansiedlungsfähigkeit im Organismus noch sehr beschränkt ist.

β) *Fakultative Saprophyten*: Hier sind Keime zu nennen, die innerhalb und außerhalb des Organismus ähnliche Wachstumsmöglichkeiten haben (Paratyphus-Enteritisgruppe).

γ) *Obligate Parasiten*: Gonokokken, Influenzabacillen und andere.

δ) *Halbparasiten* oder „unfertige Infektionserreger“, die von epiphytischen Lebensformen (Atmungswege, Darm) durch Kombination mit Wirtsschädigungen zu pathologischen Prozessen führen (z. B. Coliinfektionen der Harnwege, Peritonitis).

ε) Aus diesen Halbparasiten können durch Passage und Virulenzsteigerung *Vollparasiten* werden (Pneumokokken, Auslesekrankheiten von LENTZ usw.).

Unter den Beispielen für das erstmalige Entstehen und endgültige Vergehen von Seuchen führt GOTTSCHLICH zunächst die Cholera an. Sie ist nach seiner Ansicht im Jahre 1816 zum ersten Male in der heute bekannten Form als Epidemie in Vorderindien aufgetreten und 1829 zum ersten Male als Seuche über die Erde gezogen. Die Berichte, nach denen die Cholera schon früher in größerem Maßstabe in Indien geherrscht haben soll, hält er nicht für einwandfrei. Unter den Verkehrsbewegungen schreibt man bekanntlich den Pilgerfahrten eine große Rolle bei der Verschleppung der Cholera zu. GOTTSCHLICH weist darauf hin, daß die jährliche große Pilgerfahrt schon viele Jahrhunderte vor Erscheinen der Cholera existiert habe, und es beständen keine Berichte über eine Verknüpfung der Pilgerfahrten mit einer derartigen Seuche. Er nimmt also an, daß um die Zeit vor etwa einem Jahrhundert aus einem harmlosen, dem menschlichen Darm wenig angepaßten Wasservibrio der heute bekannte Cholera vibrio entstanden ist. Er erinnert dabei an die Befunde von F. GOTTSCHLICH, die zur Klärung der Frage nach dem Aufhören der Choleraepidemien führen dürften. F. GOTTSCHLICH habe unter den zurückkehrenden Pilgern jahrelang in gleicher Weise sogenannte El-Tor-Vibrionen gefunden, die nach den bei der Cholera sehr empfindlichen Serumreaktionen als Cholera vibrien angesehen werden müßten, die aber in ihrem hämolytischen Verhalten Abweichungen zeigten. In der Umgebung dieser Bacillenträger seien trotz genauester Untersuchungen keine Cholera bacillen gefunden worden. E. GOTTSCHLICH hält mithin diese El-Tor-Vibrionen für eine nicht mehr infektionstüchtige Variante und das Residuum einer abgelaufenen Choleraepidemie. Versuche von KISTER, bei denen Fütterungsinfektionen von Ratten mit pestifizierten Kadavern anderer Ratten vorgenommen wurden, zeigten, daß die Infektionskette bereits beim 4. Gliede abriß. Auch der Pestbacillus scheint zur Variabilität zu neigen, es gelang MARTINI, durch mehrmalige Passage von Ratte zu Ratte auf dem Wege der Tröpfcheninfektion eine spezifische Virulenz für die Lunge heranzuzüchten, und die von verschiedenen Bedingungen abhängige Entstehung solcher pneumotropen Varianten wird zur Erklärung der Lungenpest herangezogen. GOTTSCHLICH erwähnt ferner Versuche von UHLENHUTH und ZÜLZER, denen es gelang, durch Tierpassage harmlose Wasserspirochäten in pathogene Spirochäten vom Typus des Erregers der WEILSchen Krankheit umzuzüchten. Außerdem erklärt GOTTSCHLICH durch variable Eigenschaften der Mikroorganismen Änderungen der qualitativen Krankheitseigenschaften. Von den Beispielen, die GOTTSCHLICH hierfür gibt, seien nur angeführt: der bösartige Charakter der

Diphtherie, der milde Verlauf des Scharlachs, die leichte Form der Pocken in den letzten Jahren in der Schweiz. Hierher gehören auch die Untersuchungen über die BRILLSche Krankheit, die man solange für eine selbständige Krankheit hielt, bis durch die serologischen Untersuchungsmethoden nachgewiesen wurde, daß es sich um eine milde Form des durch Auswanderer eingeschleppten Fleckfiebers handelte. Ferner seien epidemiologische Eigenschaften des Typhus genannt (Tonsillo-, Pneumo-, Nephrotyphus).

NEUFELD (2) hat die Krankheiten, die durch die Variabilität nicht wesentlich beeinflußt werden, denjenigen Krankheiten gegenübergestellt, deren Erreger Veränderungen mutativer Art unterliegen. Zu der ersten Gruppe rechnet er Cholera(!), Typhus, Tuberkulose, Malaria, Mäusetyphus. Mutationsfähige Erreger kämen in Betracht bei folgenden Erkrankungen: Der Übergang des Fleckfiebers zur BRILLSchen Krankheit wurde bereits erwähnt; aus den Pocken hat sich die Alastrimkrankheit entwickelt, die in Amerika, der Schweiz und England weniger als 1% Mortalität aufweist, aber nicht dauernd fixiert ist, sondern plötzlich in hochvirulente Ausgangsformen zurückgehen kann. Hier seien auch noch zu nennen: Schlafkrankheit und von den Spirochätosen Frambösie und Syphilis. Auch bei der Diphtherie und der epidemischen Meningitis fänden dauernde Abspaltungen von Varianten schwächerer Infektiosität (diphtheroide Keime usw.) statt. Er glaubt, daß bei diesen beiden Krankheiten der Seuchenausbruch mitbestimmt wird durch den wechselnden Virulenzzustand der Erreger. Die Virulenzänderungen bei der Diphtherie bilden ein Problem, auf das zur Erklärung dieser Seuche in neuerer Zeit immer wieder zurückgegriffen wird. MOLDOVAN hat nachzuweisen versucht, daß für die Familienepidemiologie der Diphtherie das Wesentliche nicht der Grad der Empfänglichkeit, sondern die Modifikation der Diphtheriekeime nach der ersten Passage sei. Er hat in Rumänien unter 7451 Erkrankungen in 6828 Familien innerhalb von 8—14 Jahren nur 1,9% Folgeerkrankungen nachweisen können, das heißt Infektion eines Familienmitgliedes durch ein anderes nach einem mehr als 48stündigem Intervall. Er gibt eine Enquête an, die von der Session office international d'Hygiène publique 1923 und 1925 veranstaltet wurde und in jedem Lande mehrere tausend Familien in einem längeren Zeitraum erfaßte. Die Zahlen dieser Folgeerkrankungen nach Diphtherie innerhalb der Familien sind:

Rumänien	1,9%
Tschechoslowakei	1,61%
Italien	2,48%
Holland	6,55%
Polen	2,50%
Schweden	3,3%
Bulgarien	2,15%
Norwegen	17,6% (!)

MOLDOVAN möchte die Familie als ein konstitutionell einheitliches Infektionsterrain angesehen wissen, wobei vielleicht Zusammenleben und Milieu zu einer gleichen bakteriellen Grundflora geführt haben. Jedenfalls schließt er aus den beigebrachten Zahlen, daß die Virulenzänderungen die gleiche Bedeutung haben wie der Empfänglichkeitszustand der betroffenen Personen. Die epidemiologischen Untersuchungen über die Diphtheriewelle in Berlin 1928 zeigen nach SELIGMANN (3) keinen regelmäßigen Zugang in allen Stadtteilen, verschiedene

Ausgangspunkte, größte Letalität auch der höheren Kindesalter und Gruppenbildung. Er sieht den Grund zu dieser neuen epidemischen Welle in einer Virulenzsteigerung und verneint eine Abhängigkeit von der sozialen Lage. DEGWITZ sieht in dem Diphtheriebacillus einen Keim, der lange, wie z. B. die Kokkenarten, mit dem Menschen vergesellschaftet und gelegentlich zu einer Mutierung in eine bösartige Form neigt. SIEGL hat Kulturversuche mit sechs verschiedenen Diphtheriestämmen angestellt und bei Tierimpfungen eine Abnahme und Zunahme der Virulenz festgestellt, die von der Jahreszeit unabhängig war.

Durch rein statistische Untersuchungen über den Diphtherieverlauf in den letzten 50 Jahren im Freistaat Sachsen fand KRAHN eine allgemeine Abnahme der Erkrankungs- und Sterbefälle seit 1926, und zwar ist die Zahl der Sterbefälle noch mehr gesunken als die Zahl der Erkrankungsfälle. Daraus schließt er, daß die Diphtherie gutartiger geworden sei, gibt allerdings zu, daß die Letalität periodischen Schwankungen unterliege. Es ist aber bei statistischen Erhebungen nicht richtig, Letalitäts- und Virulenzschwankungen einander gleichzusetzen. Mit Recht verlangt WOLFF die genaue Berechnung des mittleren Fehlers, denn ohne genaue Berechnung nach den Formeln der Wahrscheinlichkeitsrechnung kommen große Fehlresultate zustande. Bei der Besprechung der Scharlach- und Diphtherieerkrankungen der letzten Jahre erinnert WOLFF daran, daß die ungewöhnlichen Bevölkerungsvorgänge berücksichtigt werden müßten. Nach den geburtenarmen Kriegsjahrgängen werden die relativ geburtenreichen Jahrgänge 1919—21 in den Jahren 1925—27 schulpflichtig, und es ist für die Diphtherie nicht so sehr eine wirkliche Seuchenwelle, sondern mehr eine Welle, der Bevölkerungsbewegung anzunehmen.

Bei den Meningokokken ist es bekanntlich gelungen, verschiedene Typen mit verschiedener Virulenz zu isolieren. THOMSON meint, daß die Virulenzsteigerung von einer oder mehreren in dem betreffenden Lande vorhandenen Meningokokkentypen wohl den abweichenden Verlauf zahlreicher Fälle verursacht hätte. Die malignen septischen Erkrankungen mit Petechien usw. in Österreich, Deutschland, Dänemark und England hätten keinen besonderen Typus gehabt. Von den vier Meningokokkentypen, die man in England unterscheidet, sei der vierte Typus nie in Dänemark zu finden gewesen, während von den vier dänischen Typen dem Typus A keiner in England entspreche. Man brauche epidemiologisch also nur mit den pathologischen Typen des betreffenden Landes zu rechnen. Virulenzänderung wird für die Erklärung sporadischer, isolierter Fälle herangezogen; ferner bestehe hinsichtlich der Virulenzänderung der einzelnen Typen ein gewisser Antagonismus unter ihnen. Nicht allein der Zuzug neuer Individuen in ein Milieu mit Bacillenträgern sei gefährlich, sondern vielmehr müsse die Typenform bei den Bacillenträgern berücksichtigt werden.

Über die Mannigfaltigkeit der Ruhrbacillenstämme wird vielfach berichtet. Ihre Vielseitigkeit, sowie die kurze Inkubation machen die Bekämpfung bei einer Epidemie so schwierig. So konnte z. B. noch 1922 von 3949 Erkrankungen in Preußen die Ansteckungsquelle bei fast der Hälfte der Fälle nicht festgestellt werden [Gesundheitswesen (1)]. Gerade in den Irrenanstalten entwickeln sich nach KRUSE ganz bestimmte Stämme, da dort die endemische Verbreitung sehr schwer zu unterdrücken sei. KRUSE sah auch im Kriege sehr viele Fälle

von sogenannter Pseudodysenterie. FRIEDBERGER (1) und MEISSNER haben sogar behauptet, daß der Typhusbacillus sich in ein unsichtbares und bis heute noch unzüchtbares Virus verwandeln könne, und sie unterscheiden nach den Ergebnissen ihrer Meerschweinchenimpfung eine phaneroantigene und eine kryptantigene Form. GILDEMEISTER und HERZBERG haben aber diese Versuche an 23 Tieren durch Verimpfung von Bacillen aus 12 Typhusleichen nachgeprüft und konnten für die FRIEDBERGERSCHEN Behauptungen keinerlei Anhaltspunkte gewinnen.

Recht skeptisch beurteilt LEWINTHAL die Bedeutung des Variationsbegriffes für die Spezifitätslehre und Epidemiologie. Unter Hinweis auf die modernen Ein-Zellversuche sagt er, daß die Ergebnisse der modernen exakten Variabilitätsforschung nur einen recht geringen Einfluß auf eine kritisch und vorsichtig bauende Epidemiologie hätten. Die jüngsten Seuchenforschungen im Laboratorium bestritten selbst den experimentell gesicherten Formen der Bakterienumwandlungsfähigkeit vom virulenten Erreger zum avirulenten Saprophyten ihren lange überschätzten Rang im Vergehen der Epidemien. Die Theorien der Seuchenentstehung durch Variation hält er vollends für Hypothese. „Die Virulenz, die sie (die Bakterien) als neues Merkmal zeigen, stellt keinen Erwerb einer neuen Eigenschaft dar, sondern beruht auf der Empfänglichkeit, der Schwäche eines neuen oder neuartigen Milieus. Ihr Wertzuwachs ist nicht absolut, sondern relativ.“

Eine viel bedeutsamere Bewertung erhält jedoch das Problem der Variabilität, wenn man an den modernen Stand der Paratyphusfrage denkt. So mißt ELKELES in seiner 1000 Literaturangaben enthaltenden, bedeutenden Arbeit über Paratyphus, Fleischvergiftung und ihre Beziehungen zueinander der Variabilität in der Paratyphusgruppe eine „weite und grundsätzliche Bedeutung“ bei, gerade auch weil diese Forschungseinrichtung u. a. epidemiologische Ausblicke gestattet. Die außerordentliche Variationsbereitschaft — nach ELKELES das hervorstechendste Kennzeichen dieser Gruppe von Mikroorganismen — führt zu einer Typenbildung „von praktisch wichtiger Beständigkeit der bakteriologischen und epidemiologischen Eigenschaften“.

PESCH gibt uns eine zusammenfassende Übersicht über den Stand des Paratyphusproblems. Nachdem er die verwirrende Vielheit der Bakterientypen mit ihren kulturellen und serologischen Unterscheidungsmöglichkeiten geschildert hat, weist er darauf hin, wie stark auch die Unterscheidung der Paratyphus-B-Erreger einerseits und der Breslau- und Gärtnererreger andererseits epidemiologisch von Bedeutung ist. „Die Frage der Epidemiologie der Infektionen mit Bakterien der Paratyphusgruppe ist abhängig von der Antwort auf die Frage nach der Verbreitung der verschiedenen Typen in Mensch, Tier und Umwelt“. Was die seuchenpolizeilichen Bekämpfungsmaßnahmen anbelangt, so sind nach dem jetzigen Stande der Forschung die Paratyphus-B-Infektionen den echten Typhusinfektionen anzugleichen, während die Breslau- und Gärtnerinfektionen — nach Ansicht der meisten Autoren — nicht zu Bacillenträgertum oder Kontaktinfektionen von Mensch zu Mensch führen und deshalb eine Reihe von Maßnahmen der „Umwelt“ gegenüber mehr in den Vordergrund rücken: Vieh- und Fleischuntersuchungen mit genauesten bakteriologischen Methoden, Schutzbestimmungen bei Notschlachtungen, Ratten- und Mäusebekämpfung (10% gesunder Ratten und Mäuse haben Breslau- bzw. Gärtnererreger im Kot!)

sowie Pasteurisierung der Milch. Diese komplizierten Verhältnisse der Paratyphusgruppe zeigen mit besonderer Deutlichkeit, wie exaktes bakteriologisches Arbeiten den Begriff der Variabilität einerseits einschränken kann und andererseits die einzig mögliche Grundlage für eine systematische und zweckmäßig betriebene Seuchenbekämpfung bildet.

Eine besondere Beleuchtung erfahren die Probleme der Variabilität noch durch die Individualitätstheorie von v. LOGHEM (1—3), der seit langer Zeit eine Trennung der Variabilitätsanschauungen von der Genetik der höheren Organismen anstrebt. Er sagt von der Nachkommenschaft der Bakterien, daß sie das somatische Weiterwachsen der elterlichen Individualität sei. Er will deshalb die Variabilitätserscheinungen in das Gebiet der Physiologie und Pathologie der Bakterien eingeordnet wissen und nicht in das der Genetik. Die variablen Erscheinungen sind nach v. LOGHEM Reaktionen der bakteriellen Individualität auf normale und anormale Reize der Umwelt. Die Tatsache einer — wenn auch möglicherweise relativen — Stabilität variabler Erscheinungen ist jedoch bedeutsam genug, um den Grund exakter bakteriologischer Untersuchungen für die Zwecke der Praxis deshalb nicht einzuschränken.

Die in diesem Abschnitt geschilderten Kenntnisse von der Variabilität der Mikroorganismen bilden zwar einen selbständigen Faktor zum Verständnis des Entstehens, Vergehens und Erlöschens von Seuchen, können aber nur im Zusammenhang mit den Gesetzen der individuellen Empfänglichkeit und der äußeren Bedingungen für das Seuchenproblem ausgewertet werden. Die Variabilität ist kein Gegensatz zur Spezifität; denn die Spezifität bedeutet nach GOTTSCHLICH (4) „ein je nach den verschiedenen Gruppen von Krankheitserregern in verschieden hohem Grade ausgebildetes *Produkt phylogenetischer Entwicklung* aus der Masse der verwandten saprophytischen und epiphytischen Lebensformen“. Die Variabilitätslehre ist also nur Ausbau der Spezifitätslehre. Beide Lehren ergänzen und bedingen sich gegenseitig, wie NEUFELD (2) auseinandergesetzt hat. „Wenn sich aus der Gruppe der fluktuierenden Erreger für längere oder kürzere Zeit stabilisierte Erreger herausbilden (z. B. aus der Paratyphusenteritisgruppe der Mäusetyphus), dann sind sie den Gesetzen der Spezifität unterworfen.“

Vom Standpunkt der öffentlichen Gesundheitspflege bleiben hierbei also die Maßnahmen der Isolierung, Desinfektion und Schutzimpfung, sowie die allgemeinen sanitären Maßnahmen unberührt. Die Variabilität hat nur gezeigt, daß eine fortlaufende bakteriologische Forschung auch unter den Krankheiten mit bekannten Erregern eine obligatorische Grundlage bildet, um die Abwehrmaßnahmen auf der erforderlichen Höhe zu halten und auf der vorgezeichneten Bahn weiter zu vervollkommen.

V. Die latente Durchseuchung.

Trotz der Kenntnisse über Spezifität und Variabilität der Erreger, trotz Einbeziehung einer Reihe äußerer Bedingungen und des Begriffes der individuellen Resistenz bzw. Empfänglichkeit des menschlichen Organismus bleiben noch deutliche Lücken in der Auffassung vom Kommen und Gehen der Seuchen bestehen. Namentlich bei den übertragbaren Krankheiten mit niedrigem Kontagionsindex wie Diphtherie und Scharlach — nach GOTTSSTEIN bekanntlich

für Diphtherie 0,1, für Scharlach 0,4 — ist der Ablauf des epidemiologischen Geschehens noch nicht geklärt, trotz aller Fülle des bakteriologischen Tatsachenmaterials. Bereits 1914 war ED. MÜLLER bei der Poliomyelitis die sinnfällige Bevorzugung dünnbevölkerter, weniger verkehrsreicher, ländlicher Bezirke aufgefallen, eine Tatsache, die gegen die vorherrschende Bedeutung der Kontagiosität der klinisch nachweisbaren Poliomyelitisinfektion sprach. 1915 berichteten KLINGER und SCHOCH anlässlich epidemiologischer und experimenteller Diphtheriestudien an einem ausgedehnten Material aus Schweizer Anstalten über eine Reihe von Ergebnissen, die sich schon nicht mehr ganz in den Rahmen des damals Bekannten einfügten: Sie fanden avirulente, nicht toxinbildende, im übrigen jedoch typische Diphtheriebacillen sehr verbreitet. Die virulenten Bacillen wurden mehr gruppenweise und zeitlich beschränkt gefunden. Die Virulenz beim Einzelindividuum blieb konstant. Träger avirulenter Bacillen bekamen lediglich leichte Anginen. Die Übertragung avirulenter Bacillen rief keine Diphtherieerkrankung hervor. Sie forderten also nur die Absonderung von Trägern virulenter Bacillen. HOLST stellte bereits 1919 Antitoxinbestimmungen des Blutes an Rekruten und Schulkindern an und schloß aus seinen Untersuchungen, daß das Aufhören einer Diphtherieepidemie auf einer Immunisierung der Bevölkerung beruhe, wobei sehr viele überstandene Infekte ohne Symptome verlaufen.

Nachdem weiter durch den DICK- und SCHICK-Test und die darauf aufgebauten amerikanischen und europäischen Statistiken die Alters- und Milieuverteilung bei Diphtherie und Scharlach einer genaueren Analyse unterzogen worden war, nachdem auch epidemiologische Studien über Meningitis und Poliomyelitis zu ähnlichen Schlüssen über Altersverteilung, Milieuverhältnisse und Bacillenträger führten, entstand namentlich für die durch Tröpfcheninfektion übertragbaren Krankheiten eine Seuchentheorie, die von dem Begriff der latenten Durchseuchung ausgeht. Es handelt sich dabei um eine Symbiose von Mikro- und Makroorganismus, die ohne Krankheit zu einer latenten Durchseuchungsimmunität führt. Neben DEGKWITZ hat vor allem DE RUDDER (3) Masern, Scharlach und Diphtherie unter diesen Gesichtspunkten besprochen und die drei genannten Krankheiten als Zivilisationsseuchen bezeichnet. Er führt für diese Zivilisationsseuchen sechs Charakteristika an:

1. Die Immunität wird erst durch Kontakt im Leben erworben. Eine Ausnahme bilden die Säuglinge, deren Immunität auf Schutzstoffen vom mütterlichen Organismus her beruht.

2. Die Übertragung erfolgt im wesentlichen durch unkenntliche Keimstreuer (Bacillenträger und Prodromalkranke).

3. Die Durchseuchung ist eine Funktion der Kollisionshäufigkeit der Keimstreuer. Sie ist überschwellig bei Masern, Pocken, Varicellen, unterschwellig z. B. bei Scharlach und Diphtherie.

4. Da mit zunehmendem Alter immer mehr Menschen immunisiert werden, wird das Gros der Empfänglichen vom Geburtennachschub geliefert. Diese Krankheiten *erscheinen* also nur als Kinderkrankheiten.

5. Unter *Präzession* der Durchseuchung versteht DE RUDDER, daß die Durchseuchung in den Großstädten und dort in proletarischen Kreisen in früheren Lebensaltern stattfindet.

6. Diesem Infektionsgang gegenüber werden nach DE RUDDER „alle Maßnahmen der allgemeinen Hygiene (Isolierung, Desinfektion) versagen müssen“. Darin wird er nicht unwidersprochen bleiben können.

Für die Masern besteht die klassische Gesetzmäßigkeit der Durchseuchung darin, daß einmal die Erreger stets hochvirulent sind, und außerdem eine allgemeine Empfänglichkeit besteht (nach GOTTSTEIN ist der Kontagionsindex für Masern bekanntlich 0,95). In jeder Stadt bewegt sich dauernd eine gewisse Anzahl von Diphtheriebacillenstreuern, DE RUDDER betrachtet die Diphtheriebacillen, ebenso die Scharlacherreger als praktisch ubiquitär. Die Streptokokken-ätiologie des Scharlachs wurde hauptsächlich von TUNCLIFF, DOCHEZ, DICK, FRIEDEMANN, DEICHER, HAFFSTEDT und anderen vertreten; DE RUDDER meint dazu, daß nur noch sehr wenig fehlt, um den hämolytischen Streptococcus als Erreger des Scharlach anerkennen zu müssen. Gegen eine spontan endogen

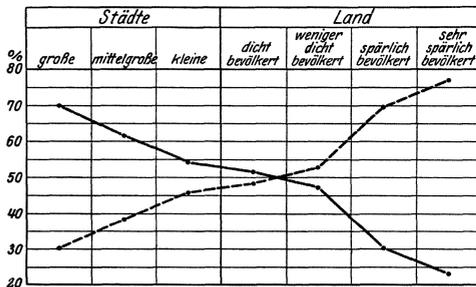


Abb. 2. Die Kurven zeigen die Altersmorbidity der Paratyphosefälle von 1911—1913 unter verschiedenen Kontaktmöglichkeiten. Diese sind am größten in den Großstädten und am kleinsten in dem dünnst (sehr spärlich) bevölkerten Land. (Aus WERNSTEDT.)
— 0—5 Jahre, - - - 6 Jahre und darüber.

entstandene Immunität spricht nach DE RUDDER bei Diphtherie der Antitoxingehalt des Blutes Erwachsener und bei Scharlach das SCHULZ-CARLTONSche Auslöschphänomen. Für diese beiden Krankheiten führe die Variabilität der Erreger zu variablen Reaktionszuständen. Bei den Masern gelte quoad Immunität das „Alles- oder Nichtgesetz“ aus den beiden oben angeführten Gründen. Kurven über Ausfall des SCHICK- und DICK-Testes (vgl. FRIEDEMANN, an späterer Stelle) führen ihn zu dem

Begriff der immunbiologischen Durchseuchung. Die Schulen der wohlhabenden Bezirke zeigten die geringere Zahl der Immunen, also bestehe eine milieubedingte Kontaktwahrscheinlichkeit mit Erregern. So hatten nach ZINGHER-New York Schulen der wohlhabenden Kreise 16,3% DICK-Negativ Reagierende, also Immune, aufgewiesen, während Schulen der ärmeren Kreise 65,6% SCHICK-Negativ reagierende Immune gezeigt hätten. Die Durchseuchungsgeschwindigkeit [DE RUDDER (2)] hängt ab von der Virulenz der in der Bevölkerung endemischen Erreger. Er schließt ferner [DE RUDDER (1)], daß z. B. kein Mensch der Großstadt auf die Dauer dem Scharlacherreger entgehen könne. Ein erfolgreicher Kampf sei nur mit immunbiologischen Methoden zu führen.

Die Ergebnisse, die WERNSTEDT bei seinen Untersuchungen über die Poliomyelitisepidemien in Schweden 1911—13 hatte, entsprechen in vielem den von DE RUDDER geschilderten Gesetzmäßigkeiten. Auch er fand eine Abhängigkeit der Altersverteilung von der Milieudichte: „Je dichter die Bevölkerung und je günstiger der Verkehr in einem von der Kinderlähmung heimgesuchten Gebiet war, in desto höherem Maße bleibt die höhere Altersklasse verschont.“ (Vgl. Abb. 2.)

MIRONESCU hat bei der Bukarester Poliomyelitisepidemie im Jahre 1927 ganz ähnliche Feststellungen gemacht. Er gibt unter anderem an, daß Übertragung durch Virusträger ohne Symptome möglich sei, daß in der Epidemiezeit

viele Erkrankungen der Atmungsorgane auftraten, daß unter 80 Fällen nur einmal zwei Kinder derselben Familie erkrankten. Für Nordamerika hat AYCOCK [nach NEUFELD (5)] die gleiche Abhängigkeit der Altersverteilung von der Milieudichte bei der Poliomyelitis nachgewiesen wie WERNSTEDT.

Besonders U. FRIEDEMANN hat wiederholt auf die Bedeutung der latenten Durchseuchung hingewiesen und die einzelnen übertragbaren Krankheiten daraufhin durchgesprochen. So erinnert er bei der Poliomyelitis daran, daß Städte, die vor Jahren eine Poliomyelitisepidemie durchgemacht hatten, bei einer neuen Epidemie verschont blieben, daß vielmehr an der Peripherie der früheren Erkrankungsherde Neuerkrankungen auftraten mit einer Erkrankungsziffer von nur wenigen Prozenten. Es müßte sich also das Poliomyelitisgift in der Bevölkerung nach Abklingen der Epidemie vermehrt haben, ohne Erkrankungen hervorzurufen. Bei Poliomyelitisepidemien auf Inseln im Stillen Ozean waren nach A. MÜLLER [FRIEDEMANN (1)] 30% der Bevölkerung erkrankt und zwar besonders Eingeborene, ohne Bevorzugung der Kinder. Für das Auftreten der epidemischen Meningitis sind nach FRIEDEMANN (1) besonders die Untersuchungen der englischen Militärärzte HINE, GRIFFITH, GORDON bedeutungsvoll. Sie fanden 2,5% gesunde Virus-träger in Bataillonen aus seuchenfreien Gegenden. Die Zahl der Virusträger nahm zu mit der Beleg-

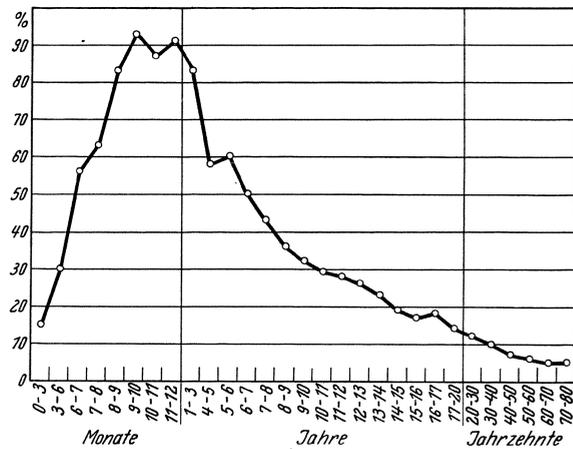


Abb. 3. Schickpositive in den verschiedenen Lebensaltern. (Aus FRIEDEMANN, Klin. Wschr. 1928.)

dichte der Baracken, und bei 20% traten die ersten Meningitisfälle auf, aber nur unter den frisch dazugelegten Rekruten. Diesen „Experimenten im Kleinen“ stellt er die Ergebnisse der Meningitisepidemie unter Bergarbeitern 1905 und 1909 in Oberschlesien und in dem Ruhrgebiet an die Seite. Es erkrankten damals eher Kinder, deren Väter in dem gleichen Schacht arbeiteten, als Väter, deren Kinder krank waren. Bei der Diphtherie [FRIEDEMANN (2)] hält er den Nachweis der latenten Durchseuchung für erbracht durch den Nachweis der spezifischen Antikörper. Die latente Immunisierung vollziehe sich durch die Häufung kleinster unschwelliger Infekte, oder: „Krankheiten, bei denen die latente Durchseuchung eine Rolle spielt, müssen Kinderkrankheiten sein.“ (Vgl. Abb. 3.) ZINGHER habe bei der SCHICK-Reaktion nachgewiesen, daß das entstehende Toxin infektiöser Genese sei. FRIEDEMANN berechnet ferner, daß an den Diphtherieerkrankungen die Diphtheriekranken nur mit 3,2% beteiligt seien, die gesunden Diphtheriebacillenträger aber mit 96,8%. Wenn man annimmt, daß in epidemiefreien Zeiten die latente Durchseuchung abnimmt, müßten im Beginn einer Epidemie die höheren Altersklassen mehr beteiligt sein. GOTTSTEIN (1) fand aber mit Zunahme der Epidemie eine stärkere

Beteiligung der höheren Altersklassen. Auch FRIEDEMANN kommt nach Berliner Material der Jahre 1916—17 zu einem ähnlichen Ergebnis. Er schließt daraus, daß kein Zusammenhang zwischen der Größe der latenten Durchseuchung und der epidemischen Schwankung besteht, vielmehr scheint die latente Durchseuchung innerhalb eines gegebenen Milieus eine zeitlich ziemlich konstante Größe zu sein.

Für den Scharlach fügt FRIEDEMANN (1) außer den oben mitgeteilten Ergebnissen der DICK-Testkurven als Anhänger der Streptokokkenätiologie noch hinzu, daß es sich zur Zeit gar nicht abschätzen ließe, wie viele der banalen Anginen auf den Scharlachinfekt zurückzuführen seien. Auf dem deutsch-russischen Scharlachkongreß 1928 hat F. SCHÜTZ (2) darauf hingewiesen, daß die Ursache des zeitlichen Auftretens des Scharlachs in der Durchseuchung der Bevölkerung zu liegen scheint.

Für den Typhus weist FRIEDEMANN (1) auf die Beobachtungen aus der Zeit hin, als der Typhus noch eine Volkskrankheit war: in endemischen Bezirken war die Verlaufsform meistens milde, während zugereiste Fremde schwer zu erkranken pflegten. Er habe jetzt ähnliches bei Individuen gesehen, die sich in endemisch verseuchten Gebieten Süditaliens sehr schwer infiziert hatten. Beim Typhus erstreckte sich der Durchseuchungsschutz also mehr auf die verringerte Gefährlichkeit als auf die Morbidität. Für die Pocken seien keine Anhaltspunkte für ererbte Immunität bekannt. Der Durchseuchungsschutz durch die Vaccination äußere sich wohl in dem leichteren Charakter dieser Krankheit. Die Tuberkulose hält FRIEDEMANN (1) für ein klassisches Beispiel der latenten Durchseuchung, die als Ursache der relativen Tuberkuloseresistenz zivilisierter Völker wohl kaum noch in Zweifel gezogen werden könne. VON HAYEK will unter möglichst genauer Indikationsstellung jahrelang eine systematische Erhöhung der Durchseuchungsresistenz bei der Tuberkulose erstreben. Denn er hat festgestellt, daß an der *schweren* Form der Tuberkulose am häufigsten diejenigen sterben und erkranken, die vorher als praktisch tuberkulosefrei zu bezeichnen waren. Er hält die angeblich zur Tuberkulose Disponierten für besser gegen die schwere Form geschützt. Am resistentesten sollen die seit langer Zeit chronisch Tuberkulösen sein. Er erinnert an die bekannte Tatsache, daß tuberkulosefreie Naturvölker an den schwersten Formen der Tuberkulose sterben, wenn sie mit europäischer Zivilisation und der Tuberkulose in nähere Berührung kommen, weil ihnen der in der Kindheit erworbene höhere Schutz fehlt. Die Quellen der gefährlichen *massiven* Infektion aus dem sozialen Kreislauf zu entfernen, hält VON HAYEK für eine besonders wichtige Forderung. Es ist deutlich, wie weitgehend diese Anschauungen denen bei der latenten Durchseuchung der akuten übertragbaren Krankheiten entsprechen.

FRIEDEMANN (1) unterzieht auch die gewöhnliche Flora unserer Schleimhäute einer Betrachtung vom Standpunkte der latenten Durchseuchung. Generell wird ein solcher Entwicklungsgang zunächst verneint, Darmbakterien seien z. B. meist ungeeignet zum Leben im Gewebe. Aber für Pneumokokken und Streptokokken bestehe beim Menschen nach seiner Geburt zunächst eine große Empfänglichkeit, wie es die Verhältnisse bei Naturvölkern und Kleinkindern beweisen. Bei den Negern der Randminen Transvaals seien seuchenhafte Pneumonien aufgetreten, ebenso habe LOHLEIN septische Pneumonieformen bei den Eisenbahnarbeitern in Kamerun beschrieben. GORGAS habe bei den

Panamakanalarbeiten die Pneumoniehinfalligkeit der Neger auch durch latente Durchseuchung saniert, indem er sie statt zu 50—100 Mann in Baracken zu 1—2 Mann unterbrachte. In den Kinderstationen unserer Zone bilden sich bekanntlich bisweilen geradezu Herde von Bronchopneumonien heraus, über deren kontagiösen Charakter kein Zweifel herrschen könne. Besonders eindrucksvoll seien diese Zustände bei Masernerkrankungen. Untersuchungen von HENNIG auf der Abteilung FRIEDEMANNs (1) hatten gezeigt, daß bei Anwesenheit von Streptokokken auf der Hustenplatte die Masernprognose als fast absolut ungünstig zu betrachten sei. Nach dem 4. Jahre änderte sich diese Feststellung.

FRIEDEMANN (1) spricht sich auf Grund dieser Befunde dahin aus, daß die Immunität gegen Pneumokokken und Streptokokken nicht angeboren sei, sondern durch manifeste oder latente Durchseuchung erworben. Nur die ungeheure Verbreitung dieser Keime habe diese Tatsache bisher verschleiert. Durch die latente Durchseuchungsimmunität wird man also oft das Erlöschen einer Epidemie innerhalb einer Bevölkerungsgruppe erklären können. Aus den früher besprochenen, experimentell-epidemiologischen Arbeiten hält FRIEDEMANN (1) den Zuzug undurchseuchter Individuen daneben für einen wesentlichen epidemiologischen Faktor. Es besteht nach FRIEDEMANN (1) zwischen Saprophyten und pathogenen Mikroben nur ein künstlicher und quantitativer Unterschied, kein prinzipieller.

LEICHTENTRITT, der anscheinend von dem überwiegenden Einfluß der spezifisch-ätiologischen Bedeutung des PFEIFFERSchen Influenzabacillus überzeugt ist, sucht die Epidemiologie der Influenza auch durch den Begriff der Durchseuchung zu erklären. Er nimmt zwei Faktoren an:

1. einen allergischen Faktor, d. i. die Durchseuchungsresistenz,
2. einen bakteriologischen Faktor, das sind die Bacillenträger, deren Hauptkontingent nach seinen Untersuchungen die nach jeder Epidemie zurückbleibenden Bronchiektatiker bilden.

Nach der ersten Pandemie ist der größte Teil der Bevölkerung durchseucht; eine Anzahl Dauerausscheider (Bronchiektatiker) bleibt zurück, von denen lokal bei gegebenen Verhältnissen (meteorologischen Einflüssen) eine kleine Epidemie oder Endemie ausgeht, die wiederum Bacillenträger liefert. Die Zahl der letzteren summiert sich allmählich, die Durchseuchungsresistenz hat inzwischen abgenommen, dazu tritt noch der Geburtennachschub. Dieser Gang geht solange weiter, bis „eventuell nach Jahrzehnten der Gang für eine neue Pandemie erreicht ist“. Es nimmt wunder, daß die Abnahme der Durchseuchungsresistenz hier so mit dem Anwachsen der Zahl der Bacillenträger gleichmäßig fortschreiten soll, und es wäre ferner zu bedenken, daß die Zahl der Immunen doch auch durch die kleinen Epidemien anwachsen dürfte. Außerdem ist nach Ansicht der meisten heutigen Kliniker und Bakteriologen die spezifische Ätiologie des PFEIFFERSchen Bacillus nicht anerkannt und die Bedeutung der Bronchiektatiker für die Influenza kaum in weitem Umfange untersucht worden. PFAUNDLER folgt im wesentlichen den Anschauungen von DEGKWITZ, DE RUDDER und WERNSTEDT, bezeichnet den Vorgang der latenten Durchseuchung lediglich anders mit dem Begriff „Stille Feiung“.

Von REITER (1) stammt der Begriff der „stummen Infektion“. Er will einen konstitutionellen Komplex bei Makroorganismus *und* Erreger angenommen

wissen. Zum Verständnis der verschiedenen Reaktionsstufen gibt er folgende Abbildung von der *Kinetik der Infektion*:

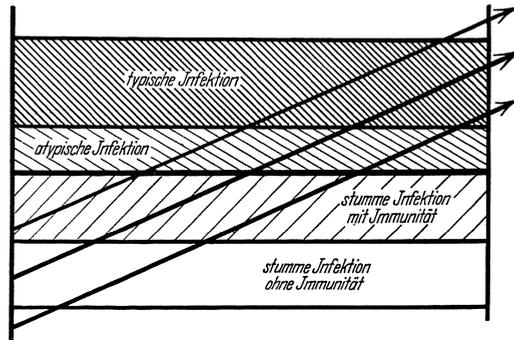


Abb. 4. (Aus H. REITER, Klin. Wschr. 1928.)

Die beiden oberen wagerechten Felder sollen die typische und atypische Form der manifesten Reaktionsäußerung bezeichnen. Darunter liegen die Stufen der stummen Infektion mit und ohne Immunität. Durch die Höhenlage der schräg gelegten Diagonalen will REITER die verschiedenartigen Empfänglichkeitsstufen des Makroorganismus für den Infektionsprozeß demonstrieren, in der Reihenfolge für die Krankheiten Pocken, Masern, Scharlach, Diphtherie. Er zerlegt den Faktor der Kollisionsmöglichkeit in Expektorations-, Defäkations- und Überträger-Infektionen. Die „stumme Infektion“ definiert er als einen „einmaligen Akt, einschließlich der an diesen sich anschließenden unterschweligen Reaktionen der beiden reagierenden Kräftekomplexe“. Die lebende Infektion kann nach REITER Folge eines stummen Infektes (Tuberkulose), aber auch eines manifesten Infektes (Lues) sein. Außerdem hat REITER (3) stumme Typhusinfektionen ohne Immunitätsreaktionen beobachtet. In der Umgebung von 9 Typhuserkrankungen, die wahrscheinlich von einer verunreinigten Pumpe herrührten, stellte er neben 1 bekannten Bacillenträgerin 7 Personen fest, die Bacillen ausschieden, 6 davon bestritten, jemals Typhus oder eine ähnliche Krankheit gehabt zu haben, nur einmal wurde zugegeben, „zeitweise magenleidend“ zu sein. Wiederholte Bacillen-Untersuchungen fielen negativ aus, es war auch keine Serum-Agglutination vorhanden, selbst nach $\frac{3}{4}$ Jahren. REITER nimmt nun an, daß es sich hier um Fälle handelt, die jenseits der Form der stummen Infektion, die eine Immunität hinterläßt, liegen. Der Infekt sei hier so abgedrosselt gewesen, daß eine nachweisbare Reaktion des Makroorganismus nicht entstanden sei. Er verlegt daher diese Fälle auf der Skala der Infektionskinetik in ein Feld, in dem sich auch der pathogene Mikroorganismus lediglich in einer saprophytischen Reaktionsform äußert.

Auf der mikrobiologischen Tagung 1928 hat FRIEDEMANN (3) die Bedeutung der latenten Infektion für die Epidemiologie besprochen und eine „theoretische Infektkettenlehre“ entwickelt. Er sieht bei der Lehre von der latenten Durchseuchung einen prinzipiellen Unterschied gegenüber der KOCHSchen Schule darin, daß nunmehr kranke Menschen und gesunde Keimträger koordiniert betrachtet werden und bis zu einem gewissen Grade unabhängige Ausgangspunkte der Seuchenentstehung bilden. Daraus folgt:

1. ein veränderter Infektionsbegriff und 2. ein veränderter Immunitätsbegriff.

Zu 1. In der klassischen Epidemiologie war Infektion nahezu identisch mit Infektionskrankheit. In der modernen Epidemiologie ist Infektion ein Oberbegriff geworden, der nur Ansiedlung und Vermehrung der Krankheitskeime im menschlichen Organismus bedeutet und *mit* oder *ohne* Krankheit einhergeht. Dementsprechend tritt an die Stelle des alten Kollektivbegriffes Seuche gleich Summe aller Krankheitsfälle der neue Begriff der Seuche, der die Summe aller Infekte umfaßt. Eine Seuche in diesem Sinne bezeichnet er als Infektkette.

Zu 2. Der Immunitätsbegriff wird insofern geändert, als er neben der natürlichen Resistenz und der erworbenen Immunität jetzt auch die durch latente Durchseuchung erworbene Immunität einbezieht.

Nach ausländischen Arbeiten von GOMEZ, NAVARRA, VARDON, FERREIRA, PARREIRAS u. a. [FRIEDEMANN (3)] betraf in Brasilien z. B. nur eine Diphtherie-Morbidität von 5,3 auf 100 000 der Bevölkerung bei einem hohen Prozentsatz von Bacillenträgern. Ähnliche Verhältnisse ergaben sich bei Scharlach. Die Durchseuchungsgeschwindigkeit geht nach FRIEDEMANN (3) in den Tropen schneller vor sich. Er erklärt die jahreszeitlichen Schwankungen der Diphtherie durch Schleimhautveränderungen, durch die bessere Ansiedlungsmöglichkeiten geschaffen werden. Er unterscheidet eine potentielle und eine aktuelle latente Durchseuchungsimmunität und erklärt (l. c. S. 16): „Im stationären Zustand einer Seuche übernimmt also im wesentlichen die angeborene Immunität, im epidemischen Anstieg die durch die latente Durchseuchung erworbene Immunität den Schutz der Bevölkerung“. Man habe den Einfluß der latenten Durchseuchungsimmunität gewaltig überschätzt (bezüglich der Morbidität), da eine Verringerung der Morbidität als Konsequenz der erhöhten Durchseuchungsimmunität betrachtet wurde. Die Altersverteilung der Infektionskrankheiten und die Präzession der Durchseuchung im dichteren Milieu seien Durchseuchungsphänomene schlechthin, die für die latente Durchseuchungsimmunität keinen Beweis erbringen.

PETTE hielt FRIEDEMANN entgegen, daß Immunität nicht nur aus latenter Durchseuchungsimmunität spezifischen Charakters zu entstehen brauche. Es kämen vielleicht komplexe Gründe in Frage, man müsse an die Möglichkeit von wechselseitiger Immunität einzelner Krankheiten denken. Er ist der Ansicht, daß die immunbiologischen Wechselbeziehungen bestimmter Infektionserreger zueinander inniger sind als bisher angenommen. Auch DUBROWINSKI hatte z. B. schon bei der Schilderung der Seuchen-Katastrophe Rußlands in den letzten Jahren auf einen unerklärlichen Antagonismus zwischen Scharlach und Fleckfieber hingewiesen. LENTZ (6) betont, daß der Gegensatz der FRIEDEMANNschen Infektkettentheorie zur KOCHSchen Schule nur scheinbar ist. Letztere spricht, gestützt auf Studien beim Typhus, gesunde Bacillenträger als latente Erkrankungen an, während FRIEDEMANN bei der Diphtherie von latenter Infektion bei Gesunden spricht. Aber der Anstieg des Antitoxintiters spräche für eine latente Krankheit, für einen Reaktionsprozeß. Ferner spräche die Zunahme der Diphtheriebacillen- und Ruhrbacillenträger nach Epidemien gegen die FRIEDEMANNschen Darlegungen.

Schon 1924 hat LENTZ (2) in Anlehnung an die Kenntnisse von der latenten Durchseuchung eine Anzahl von Krankheiten als „Auslese-Krankheiten“

bezeichnet, und zwar erwähnt er als solche die croupöse genuine Pneumonie, Tabes und Paralyse, epidemische Meningitis und Poliomyelitis, Encephalitis lethargica. Die von diesen Krankheiten befallenen Kranken stellen — nach seiner Definition — lediglich eine Auslese aus einer erheblich größeren Anzahl ätiologisch und epidemiologisch mit ihnen zusammengehöriger Kranker dar. Über seuchenhaftes Auftreten von Pneumonie wurde schon berichtet. LENTZ (2) weist auf die Bösartigkeit in Alumnaten, Gefängnissen und Kasernen hin, besonders als Komplikation bei Influenza. Bei epidemischer Meningitis und Poliomyelitis haben die bakteriologischen Befunde der Umgebung über die larvierten Formen von Pharyngitis und Erkrankungen der Atemungswege Klarheit gebracht. Bei der Encephalitis seien die nachgewiesenen Beziehungen zum Herpes virus wichtig, die Influenza schaffe wahrscheinlich besondere Bedingungen für das Virus.

Die besprochenen Ergebnisse der Lehre von der latenten Durchseuchung sind für das Verständnis von Entstehen, Verlauf und Erlöschen der Seuchen von großer Bedeutung geworden. Viele Lücken im Verständnis epidemiologischen Geschehens haben sich einer greifbaren Deutung genähert und die Fruchtbarkeit dieser Lehre für das rein wissenschaftliche Gebiet liegt auf der Hand. Anders verhält es sich mit den praktischen Gesundheitspflege bisher gezogen worden sind. DE RUDDER (3) und REITER (2) lehnen für den geschilderten Seuchengang unser heutiges System der Seuchenbekämpfung ab, treten vielmehr für aktive Immunisierung ein. FRIEDEMANN (3) unterstützt zwar auch die Propagierung der aktiven Immunisierung aufs lebhafteste, hält aber DE RUDDER, DEGWITZ und REITER entgegen, daß eine Isolierung der Kranken keineswegs überflüssig geworden ist. Zweifellos seien z. B. Diphtheriekranken wegen der bedeutend höheren infizierenden Dosis viel gefährlicher als Bacillenträger, wie Versuche von LEFFKOWITZ auf Diphtherie-Hustenplatten beweisen, aber auch die Bacillenträger möchte FRIEDEMANN nicht von der Isolierung ausgeschlossen wissen, wenigstens soweit die individuelle Prophylaxe in Betracht kommt. Trotzdem ist er der Ansicht, daß gegenüber Seuchen mit ausgebreiteter latenter Durchseuchung das Isolierungssystem versagen muß, daß demnach der größte Wert auf Erhöhung der Widerstandskraft zu legen ist.

Wenn auch die mitgeteilten Erfahrungen und Tatsachen die Grenzen der Wirksamkeit unserer Bekämpfungsmaßnahmen gezeigt haben, so hält auch NEUFELD (5) die Isolierungs- und Desinfektionsmaßnahmen keineswegs für überflüssig. Er weist darauf hin, daß nach FRIEDEMANN gerade während einer Epidemie die Kranken gegenüber den Bacillenträgern in den Vordergrund treten. Für die Auslesekrankheiten hat LENTZ (2) zugegeben, daß ihre Bekämpfung außerordentlich schwierig ist, weil die leichte Grundkrankheit eventuell dem Kliniker kaum zu Gesicht kommt bzw. wenig bemerkenswert erscheint. Die Bekämpfungsmaßnahmen werden sich aber nicht auf die ausgebildete Ausleseform, z. B. bei epidemischer Poliomyelitis und Meningitis beschränken dürfen; deshalb hält er Ermittlungs- und Absonderungsmaßnahmen auch ansteckungsverdächtiger Personen bei Genickstarre und Kinderlähmung für unbedingt erforderlich, wie es in der Abänderung des preußischen Seuchengesetzes vom 23. 5. 24 vorgeschrieben wird.

Nur so könne es gelingen, die gefährlichen Leichtkranken durch Absonderung

und Desinfektion unschädlich zu machen. Nachdem also die Theorie der latenten Durchseuchung einerseits gewisse Grenzen der Wirksamkeit der bisherigen Bekämpfungsmaßnahmen gezeigt hat, gibt sie uns andererseits die objektiven Grundlagen:

1. für die Berechtigung der Beibehaltung von Isolierungs- und Desinfektionsmaßnahmen,
2. für Erweiterung unserer ätiologischen Bekämpfungsmaßnahmen durch Erfassung der Keimstreuer,
3. für die erstrebenswerte Resistenzerhöhung des Organismus auf dem von den biologischen Tatsachen vorgezeichneten Wege der aktiven Immunisierung.

VI. Die Anwendung der Vererbungslehren auf das Seuchenproblem.

Nachdem die rein kontagionistische Lehre durch Würdigung der Bedeutung der persönlichen Empfänglichkeit erweitert worden ist, nachdem der Begriff der durch latente Infektion erworbenen Immunität weiter zur Klärung des Seuchenverhaltens beigetragen hat, versucht A. GOTTSTEIN (6) festzustellen, wie groß der Anteil der Empfänglichkeit für jede einzelne Epidemieform ist, indem er die Begriffe der modernen Vererbungslehre auf die Epidemiologie anwendet. Durch die bakteriologische Forschung sind die Krankheitserreger nach Virulenz und Gattung weitgehend erforscht worden. Bei genauerer Analyse des Faktors der Empfänglichkeit ergibt sich, daß er sich in eine während des Lebens erworbene und eine örtlich überkommene Empfänglichkeit aufteilt. Beide Formen können sich nach GOTTSTEIN ganz verschieden verhalten, können sich summieren und aufheben. Er wendet daher die Begriffe des Phänotyps und Genotyps (JOHANNSEN) oder des Erbtyps und Erscheinungstyps (GOLDSCHMIDT) für die Seuchenbetrachtung an. Er erinnert daran, daß gleiche Phänotypen verschiedene Genotypen haben können. Der *Erscheinungstypus* gilt also einerseits als Ergebnis der Wirkung des *Erbtypus*, andererseits der äußeren Umwelt. Diese verändert nicht den Erbtypus.

Dem *Erbtypus* setzt GOTTSTEIN (6) in der Epidemiologie gleich das im allgemeinen konstante Kräfteverhältnis eines bestimmten Erregers gegenüber einer bestimmten Tierart oder Rasse. Im Tierreich lägen hierfür Beobachtungen von größter Mannigfaltigkeit vor. Von den Nagern seien z. B. einige Arten gegenüber dem Tuberkel- und Milzbrandbacillus äußerst hingällig, andere verwandte Arten gar nicht und verhielten sich ähnlich wie die Keimträger beim Menschen. GOTTSTEIN (6) unterscheidet weiter beim Erbtypus *Empfänglichkeit* von *Hinfälligkeit*, letztere habe die verschiedensten Grade von der örtlich beschränkt bleibenden Gewebsveränderung über progrediente Prozesse zu hemungsloser Vermehrung im Organismus (Septikämie). Beim Menschen bestehe in der Gegenwart erbtypisch eine Gefährdung, die Größenverhältnisse seien bei den einzelnen Seuchen schwankend. Eine allgemeine Empfänglichkeit der Infizierten von nahezu 100% nimmt GOTTSTEIN (6) an für Masern, Pocken ohne Impfschutz, Influenza, Denguefieber, Geschlechtskrankheiten. Die Empfänglichkeit für die Mehrzahl der Seuchen sei erheblich niedriger als 100% und konnte durch den Kontagionsindex rechnerisch bestimmt werden. Die erbtypische Hinfälligkeit sei noch viel niedriger. An die Spitze stellt

GOTTSTEIN (6) die Lungenpest; der Grad der Hinfälligkeit lasse sich durch die Ziffer der Tödlichkeit der Erkrankten ausdrücken, für Cholera 50%, für die meisten Seuchen um 10% und darunter. Hierbei werden die Zahlen schon stark durch ungünstige *erscheinungstypische* Einflüsse (Alter, Konstitution, vorangegangene Krankheiten) gesteigert. Es gäbe aber auch eine *günstige* Änderung des *erbtypischen Kräfteverhältnisses* durch Erhöhung der Immunitätsverhältnisse. Es wird unterschieden:

1. Erworbene Immunität. Außer für Pocken und Masern nehme man heute meistens nur noch eine sehr kurz dauernde Immunität durch Überstehen der Krankheit an. Man habe früher die erworbene Immunität überschätzt, nach der Wahrscheinlichkeitsrechnung sei die Wahrscheinlichkeit, ein zweites Mal zu erkranken, das Quadrat der Wahrscheinlichkeit der Ersterkrankungen, ein sehr kleiner Bruch, der noch durch Absterben der Hinfälligsten und Erreichung einer höheren Altersstufe weiter verringert würde.

2. Gäbe es eine durch Behandlungsmethoden erzielte aktive und passive Immunisierung.

3. Die durch latente Infektion entstehende Erhöhung der Schutzstoffe (latente Durchseuchung usw.). Dieser Lehre steht GOTTSTEIN (6) noch recht mißtrauisch gegenüber und verlangt noch weitgehendere Beweise. Die Theorie könnte dann für Epidemien von geringer erbtypischer Empfänglichkeit bezüglich Abfalls des Wellenberges vor vollständiger Durchseuchung von Bedeutung werden. GOTTSTEIN (6) nimmt ferner — analog den Anschauungen der Erblichkeitslehre — an, daß das *angeborene* Kräfteverhältnis sich auf die Nachkommen überträgt. Änderungen des Erscheinungstypus aber seien nicht vererbbar. Er verlangt ferner auch für die Erreger eine Trennung in Änderungen des Erscheinungs- und Erbtypus. Eine erscheinungstypische Änderung sei z. B. die Virulenz usw. Genotypische Änderungen von Mikroben würden jetzt vielfach zur Erklärung von Änderungen des Seuchencharakters herangezogen. Gegen die praktische Verwertung solcher experimenteller Ergebnisse hat GOTTSTEIN (6) Bedenken, da kein Parallelismus zwischen Versuchstieren und Reaktionsstärke des Menschen festgestellt sei. Änderungen in der Empfänglichkeit der Befallenen seien fast immer zur Erklärung ausreichend. Schon früher hatte GOTTSTEIN (3) darauf aufmerksam gemacht, daß niemand von einer gesteigerten Virulenz der Krätzmilben sprach, als die Scabies im Kriege infolge des Seifenmangels erheblich zunahm. GOTTSTEIN (6) möchte es daher abwarten, ob noch zwingendere Beweise für die Änderungen des Artcharakters der Erreger beigebracht werden. Durch Erscheinungen der Umwelt könne es zu einer phänotypisch bedingten Steigerung der Einzelninfektion zur Massenkrankheit kommen.

Lebensalter, Konstitution und besonders *soziale Lage* bezeichnet GOTTSTEIN als stark den Phänotypus beeinflussende Faktoren. Diese phänotypisch bedingten *Seuchenkatastrophen* würden zwar erstaunlich schnell in der Bevölkerungsbewegung wieder ausgeglichen, aber sie ständen unter keinen Umständen im Dienste einer eugenischen Auslese. Speziell auf die durch soziales Milieu beeinflussten Seuchengeschehnisse wird noch an anderer Stelle eingegangen werden.

Für Änderungen des Erbtypus der Seuchen verweist GOTTSTEIN (6) auf Tatsachen aus der Seuchengeographie und Tropenforschung. Man habe immer wieder die auffallende Tatsache mitgeteilt, daß *Zugewanderte* sich den in bestimmten Gegenden endemisch herrschenden Seuchen gegenüber hinfälliger

verhalten als die Einheimischen. GOTTSSTEIN (6) glaubt ernstlich bezweifeln zu müssen, daß dieses verschiedene Verhalten nur auf persönlich erworbener Immunität beruhe. Man habe früher auf die Auslesewirkung durch Wegsterben der weniger Widerstandsfähigen im frühen Lebensalter hingewiesen und auf eine sich allmählich vollziehende Symbiose zwischen Erreger und Menschengeschlecht aufmerksam gemacht. Für so weit verbreitete Krankheiten wie Masern und Windpocken bestände zwar auch eine niedrige Sterbeziffer, während für die viel gefährlicheren Krankheiten wie Scharlach und Diphtherie die Empfänglichkeit bedeutend geringer sei usw. Aber das Verhalten der Pocken in Gegenden ohne Impfschutz sei völlig anders: allgemeine Empfänglichkeit und recht hohe Tödlichkeit. Es solle aber auch bei solchen teleologischen Betrachtungen nicht vergessen werden, daß sich solche Anpassungsvorgänge in Jahrtausenden vollziehen. Die Lehre von der Periodizität der Seuchen sei geeignet zu demonstrieren, wie jene unabänderlichen Entwicklungslinien von *übersehbaren* und *beherrschbaren* Wellenbergen und Tälern unterbrochen würden. Bei den Masern lägen die periodischen Erhebungen bekanntlich alle 3—4 Jahre für 3—4 Monate; nach SCHÜTZ (1), der die Masern in dem abgeschlossenen Gebiet Schleswig-Holsteins von 1887 ab genau bearbeitet hat, durchziehen sie alle 2 Jahre das Land. Hierbei tritt bekanntlich der nicht durchmaserte Geburtennachschub in den Vordergrund des epidemiologischen Geschehens. Nach GOTTSSTEIN (6) bedarf es bei Scharlach wegen der geringeren Empfänglichkeit und langsameren Durchseuchung einer größeren Wellenlänge. Die Verhältnisse bei der „*Periodizität der Diphtherie*“ sind von GOTTSSTEIN (1) in klassischer Form bearbeitet worden. Da es sich hierbei um Jahrzehnte handelt, können sich die Geschehnisse also nicht in derselben Generation abspielen. Es sei allein ein Anwachsen der hinfälligen Kinder von 1% auf 4—5% ausreichend, um Epidemiezahlen wie in den Jahren 1880—93 erklärlich zu machen. GOTTSSTEIN (1) kam schon 1903 von diesen Überlegungen ausgehend zu der Synthese einer ideellen Diphtheriekurve, bei der er 2 Tatsachen voraussetzte:

1. Es werden allmählich wenigerempfindliche Lebensgenerationen von höher empfänglichen abgelöst. Der Gipfel der Kurve liegt in der Generation der meisten Empfänglichen, ebenso erfolgt der Abstieg in umgekehrter Reihenfolge.

2. Der Spannungsraum zwischen dem Minimum an empfänglichen Varianten und dem *Maximum bewegt sich in den einzelnen Generationen innerhalb weniger Prozente.*

Es wären also nach GOTTSSTEIN (6) die durch Heranwachsen der Kinder mit erblich überkommener Hinfälligkeit verursachten Epidemien zugleich in ewigem Wechselspiel der Grund ihres Absinkens durch die erblich übertragene Widerstandsfähigkeit des Nachschubs. Die *Durchmischung* führt allmählich wieder zu der empfänglichen Generation.

Durch den SCHICK-Test wurde es möglich, gerade bei der Diphtherie das Verhalten der Empfänglichkeit objektiv zu prüfen. Schon sind Ergebnisse bekannt geworden, die den GOTTSSTEINschen Behauptungen Recht geben, wenn man auch noch nicht endgültig darüber urteilen kann. Namentlich die Anhänger der Lehre von der latenten Durchseuchung stehen hierzu in einem gewissen Gegensatz, da sie ja den latenten Infekt und die dadurch erworbene Immunität als einen rein zeitlich und örtlich gebundenen Kontaktvorgang

ansehen. HIRSZFELD (3) hat an Hand der Blutgruppenreaktion das Verhalten der DICK-Reaktion nachgeprüft. In Tabellen, bei denen zwischen Bürgerlichen, ländlichem und städtischem Proletariat geschieden wird, zeigt er, daß Kinder mit SCHICK-Positiven Eltern fast immer auch SCHICK-Positiv sind; falls beide Eltern SCHICK-Negativ sind, so sind die Kinder ungefähr zu $\frac{1}{3}$ positiv; ist ein Elter SCHICK-Positiv, ein Elter SCHICK-Negativ, so ist mehr als die Hälfte der Kinder SCHICK-Positiv. Bei der Herstellung der DICK-Reaktion wurden ähnliche Resultate erhoben. Ein direkter Zusammenhang zwischen Disposition für Scharlach und Diphtherie und Gruppenzugehörigkeit wurde nicht festgestellt. HIRSZFELD (3) gibt zu, daß die spezifischen und unspezifischen Reize die Anzahl der Positiven (Empfänglichen) vermindern, aber allein die äußeren Faktoren könnten unmöglich den Tatbestand erklären. Die Fähigkeit, Immunantikörper zu bilden, sagt HIRSZFELD (2) an anderer Stelle, sei konstitutionell bedingt. Er stellte fest, daß empfängliche Kinder empfänglicher Eltern nur schlechte Antitoxinbildner waren, während empfängliche Kinder nicht empfänglicher Eltern sich leicht immunisieren ließen. Jedenfalls können diese Versuche noch nicht als abgeschlossen betrachtet werden. Gerade der wiederholte Nachweis der von dem mütterlichen Organismus vererbten Antikörper gegen Scharlach und Diphtherie bei Säuglingen und die Gesetzmäßigkeit ihres Verschwindens müßte noch mit den obigen Resultaten in Zusammenhang gebracht werden. HIRSZFELD (1) und BROKMANN betonen auch, daß die Untersuchungen an einer Generation nicht genügen, besonders auch um über die Dauer des individuell erworbenen Impfschutzes Aufschluß zu geben.

Man hat auch wiederholt die verschiedene Verteilung der 4 menschlichen Blutgruppen O, A, B und AB unter den einzelnen Rassen der Erde mit dem Seuchenproblem in Zusammenhang gebracht. Die Vererbung der Blutgruppen erfolgt nach den MENDELSCHEN Gesetzen, wobei A und B dominant sind. Das Erbschema von F. BERNSTEIN dürfte heute als anerkannt gelten. Nach der Zusammenfassung, die M. BERLINER über die Frage der Blutgruppenverteilung gibt, findet man einen steten Abfall der Gruppe O und A von Westen nach Osten und Süden, verbunden mit einer Zunahme der Gruppen B und AB. Man spricht darauf bezüglich von einer Abnahme der Seuchenresistenz der betreffenden Völkergruppen, entsprechend der Abnahme der Gruppe O und der Zunahme der Gruppen B und AB von Westen und Norden nach Süden und Osten. Man bezieht darauf die Häufung der Volksseuchen wie Typhus, Ruhr, Cholera und Pest in Balkan, Kleinasien und Asien (Pest in Mitteleuropa nur epidemisch, in Indien endemisch). Wenn nach dem Vorschlage von HIRSZFELD (zit. nach BERLINER) das Verhältnis von A zu B durch eine Indexzahl nach der Formel $\frac{A + AB}{B + AB}$ ausgedrückt wird, so zeigen die Zahlen dieses biochemischen Rassenindex ebenfalls ein Absinken in derselben geographischen Richtung von Westen und Norden nach Süden und Osten wie oben für die Resistenzverminderung angegeben wurde. Die aus der Immunitätslehre bekannte Tatsache, daß neben homologen auch heterologe Antikörperwirkungen eintreten, führt zu der Vermutung, daß neben den agglutinierenden Eigenschaften im Serum sich noch andere Valenzen befinden, die bei dem Kampf gegen Infekte eine Rolle spielen können. Die höchste Wertigkeit im Sinne solcher heterologen Antikörperwirkungen soll die Gruppe O haben (2 Agglutinine α und β), während die Gruppen

A und B mittlere Wertigkeit besitzen sollen und die Gruppe AB für die am leichtesten hinfällige gehalten wird. Ob aber eine solche erblich bedingte Resistenz gegen Infekte in der vermuteten Form eine Rolle spielt, ist noch keineswegs genügend gestützt. Nachprüfbar sind diese Vermutungen erst durch Nachuntersuchungen nach Generationen, wie BERLINER auch zugibt, unter Berücksichtigung der Kultur- und Ausleseinflüsse. Die Ergebnisse scheinen auf diesem Gebiet nicht eindeutig zu sein, denn R. FETSCHER kommt in seiner Übersichtsarbeit zu dem Schluß, daß die Gruppe A diejenige ist, die als hinfälliger zu betrachten ist und die in allen Gebieten allmählich sinkt, die dem Verkehr und damit der Einschleppung von Infektionskrankheiten ausgesetzt sind. Er führt dabei besonders Blutgruppenverteilung und Diphtherieimmunität bei den Eskimos an. Und v. KISS und TEVELI behaupten, daß Kinder mit der Blutgruppe O relativ häufiger an Scharlach erkranken und häufiger schwere Komplikationen erleiden, als Kinder mit anderen Blutgruppen, vor allem solche mit der Gruppe B. Die Beziehungen zwischen Blutgruppen und Immunität sind in ihren Einzelheiten noch nicht eindeutig klargestellt und FETSCHER hält es auch nur für wahrscheinlich, daß selektive Vorgänge mit den Blutgruppen gelegentlich zusammenhängen.

Die Veränderungen des Erbtypus der Seuchen spielen sich in Jahrtausenden ab. Verschwinden seuchenhafter Erkrankungen durch Austilgung der Hinfälligen, Anpassung des Kontagiums an den menschlichen Organismus sind also für den Standpunkt der öffentlichen Gesundheitspflege keine Faktoren, die praktisch zunächst in Berücksichtigung gezogen werden müßten. Lediglich die Beleuchtung der erscheinungstypischen Änderungen der Seuchen gibt Hinweise, an welcher Stelle die Bekämpfung der Seuchen einzusetzen hat. GOTTSTEIN (6) macht ausdrücklich darauf aufmerksam, daß z. B. die Hinfälligkeit eines Individuums gegen Scharlach, Diphtherie und Tuberkulose kein Gradmesser für seinen kulturellen Wert oder Unwert ist. An anderer Stelle sagt er (3), daß die Lehre von den ungünstigen Folgen veränderter Auslese schon oft widerlegt worden sei, mindestens die Opfer der Kondition könnten erspart werden. So zeigt uns die vererbungswissenschaftliche Betrachtung der Seuchen neben den großen Gesichtspunkten der Anpassung zwischen Mikro- und Makroorganismus um so deutlicher das Feld unserer Maßnahmen, wenn erscheinungstypische Faktoren den Seuchengang beeinflussen. Gerade der Faktor des sozialen Milieus ist vielleicht derjenige, der bei dieser Betrachtungsweise besonders eindrucksvoll zur Geltung kommt. Daneben bleiben die Maßnahmen der aktiven und passiven Immunisierung, der Absonderung und Desinfektion, der allgemeinen Hygiene und Aufklärung in vollem Umfange bestehen. Es werden daher auch, wie GOTTSTEIN hervorhebt, von den strengsten Vertretern der Vererbungswissenschaft die Forderungen nach aktiver Seuchenbekämpfung mit Recht aufrecht erhalten.

VII. Einflüsse des sozialen Milieus.

Daß der Kulturstand einer Bevölkerung von bedeutsamem Einfluß auf den Seuchenverlauf ist, daß die soziale Lage einer Bevölkerungsgruppe der auslösende Faktor zum Entstehen epidemiologischer Vorgänge oder auch zum Verlöschen eines eingeschleppten Seuchenherdes werden kann, ist aus der

Seuchengeschichte und -geographie zur Evidenz ersichtlich und auch in den vorliegenden Zeilen wiederholt erwähnt worden. Nach der besprochenen GOTTSTEIN'schen Seuchenauffassung (Kap. 6) handelt es sich bei den Einflüssen des sozialen Milieus um Änderungen des Erscheinungstypus der Seuchen, die unter Umständen enorme Ausmaße annehmen können. Es steht noch in frischer Erinnerung, daß bei den Seuchenkatastrophen Rußlands in den letzten Jahren, bei denen die übertragbaren Krankheiten Millionen Menschen erfaßten, die wirtschaftlichen Mißstände, die Hungersnot, die dadurch verursachten Wanderungen und Ansammlungen im Vordergrund der Seuchenentstehung standen. GROTJAHN erinnert in der Einleitung seines Werkes „Soziale Pathologie“ an die drei apokalyptischen Reiter des Todes: Hunger, Krieg und Pestilenz. SELIGMANN (2) spricht sich über den Einfluß des sozialen Milieus auf den Seuchengang dahingehend aus, daß der Verlauf bei Armut stets schwerer ist. („Das hypothetische Anthropotoxin tut seine Wirkung.“) Auch bei dem Einfluß der wirtschaftlichen Lage auf den Seuchengang möchte GOTTSTEIN (4) die REICHESche Einteilung beibehalten, die die Empfänglichkeit für Erkrankungen und die Hinfälligkeit der Erkrankten unterscheidet. Man kann den ungünstigeren Verlauf der akuten Infektionen unter schlechten wirtschaftlichen Verhältnissen aus folgenden Überlegungen herleiten: Die Übertragungsgefahr ist größer. Ärztliche Hilfe und Pflege werden später und ungenügender einsetzen. Propagierende Krankheiten wie z. B. Rachitis, beeinflussen weiter den epidemiologischen Verlauf. Es wird ferner an den deutlich verfolgbaren Einfluß der Blockade, des Währungsverfalles, der Kohlennot erinnert. SELIGMANN (2) gibt an, daß in schmutzigem Milieu Scabies, Trachom, Impetigo und Puerperalfieber sich besonders auszubreiten pflegen. Schlechte Wohnungs-, Abwässer- und Brunnenverhältnisse erleichtern natürlich den Ausbruch von Ruhr und Typhus. In endemischen Pestgebieten werden die untermauerten Häuser der besser situierten Bevölkerung weniger heimgesucht, da dort für die Ratten schlechtere Lebensbedingungen bestehen. GOTTSTEIN (6) sagt von der Ruhr, daß sie besonders die Kreise heimsucht, deren kultureller Tiefstand sie die einfachen, die Erkrankung verhindernden Vorsichtsmaßregeln nicht innehalten läßt. Die Choleraepidemie 1892 in Hamburg zeigte, daß hauptsächlich ihre Opfer unter den hygienisch Tiefstehenden und beruflich Gefährdeten anzutreffen waren [GOTTSTEIN (6)], obwohl der Ansteckungsstoff damals für jeden zugänglich war. GROTJAHN gibt an, daß bei dieser Epidemie dreimal soviel Proletarier erkrankten, während die Letalität gleichmäßig war. Eine besonders große Abhängigkeit von sozialen Verhältnissen besteht beim Flecktyphus („Hungertyphus“).

Die beiden auf der nächsten Seite angeführten Tabellen von GOTTSTEIN (4) sollen die Unterschiede der Masernsterblichkeit in demselben Lande (Preußen) je nach dem verschiedenen Kulturstande der Bevölkerung verschiedener Regierungsbezirke veranschaulichen.

PRINZING will das langsame, stetige Absinken der Masernsterblichkeit in allen kultivierten Ländern auf die verbesserte Lebenshaltung zurückführen; daneben führt er noch als Gründe für das Absinken an: ein größeres Verständnis der Massen für persönliche Hygiene, vielleicht Virulenzänderung und Verhütung der Pneumoniekomplication. Für Keuchhusten mit seiner allgemeinen Empfänglichkeit schreibt man dem sozialen Milieu einen letalitätserhöhenden Einfluß

zu. Neben dem Lebensalter, der Jahreszeit werden besonders ungünstige Wohnungsverhältnisse in Mietskasernen als verschlimmerndes Moment erwähnt. Über Diphtherie und Scharlach sind die Meinungen der Forscher geteilt. Im Gegensatz zu vielen anderen fand z. B. ELIASSOW bei Scharlach und Diphtherie keine sozialen Unterschiede, während er die ungünstigen Einflüsse des sozialen Milieus bei Masern und Keuchhusten bestätigen konnte.

Masertodesfälle in Preußen.

1892/93:

Ostpreußen	4,9
Westpreußen	4,2
Berlin	2,0
Posen	5,5
Holstein	1,6
Hannover	1,6
Rheinprovinz	2,5

1913:

Allenstein	4,46
Marienwerder	3,07
Berlin	0,85
Bromberg	5,02
Oppeln	3,82
Hannover	1,28
Hildesheim	0,97
Schleswig	0,77
Wiesbaden	1,12
Düsseldorf	1,57
Köln	1,92
Koblenz	0,93

Bei der chronischen Seuche der Tuberkulose sind bekanntlich soziale Faktoren sehr bedeutungsvoll, soweit es sich um die Höhe der Krankheits- und Sterbeziffer handelt. GROTJAHN bezeichnet die Tuberkulose als eine Volkskrankheit der körperlich minderwertigen Personen, deren Minderwertigkeit entweder unmittelbar angeboren ist, oder durch langwierige Verkümmernng des Körpers infolge der Ungunst der Verhältnisse erst entstanden ist. Die soziale Abhängigkeit der Tuberkulose wird durch folgende Tabelle vor Augen geführt.

Es starben von 100 000 Einwohnern in jeder Gruppe:

	An Typhus			An Lungentuberkulose		
	Paris	Berlin	Wien	Paris	Berlin	Wien
reich	31,3	11,2	4,8	266,1	213,9	321,8
wohlhabend . . .	33,4	11,7	6,3	414,7	318,3	421,7
arm	32,8	9,7	5,9	522,3	305,1	558,0

BERTILLON: Einfluß der Wohlhabenheit auf die Sterblichkeit in Berlin, Wien und Paris (Internat. Kongr. Hyg. u. Demogr. Berlin 1907). (Aus GROTJAHN: Soziale Pathologie, S. 23.)

TELEKY führt das Absinken der Tuberkulosesterblichkeit in den Kulturländern auf Besserung der sozialen Verhältnisse zurück. Er glaubt nicht, daß die durch die latente Durchseuchung erworbene Frühinfektion einen *praktisch*

bedeutsamen Schutz verleiht, noch hält er die erbliche Resistenzsteigerung für ausschlaggebend. Auch die seit Jahrzehnten bestehende Landflucht habe keinen Einfluß auf die Tuberkulosesterblichkeit der Städte. Er schreibt allein der sozialen Lage einen bestimmenden Einfluß zu, und will diesen komplexen Begriff rechnerisch zugänglich machen durch Feststellung des Reallohnes, der sich aus den Werten Lebenskosten (Nahrung und Miete) und Lohn ergibt. Er fand einen recht weitgehenden Antagonismus zwischen der Tuberkulosesterblichkeit und der Steigerung des Reallohnes, besonders in England und Preußen. Am wenigsten war das in Frankreich der Fall; dort hat sich nach TELEKY der Reallohn am wenigsten geändert. Die Arbeitszeit sei sogar dort in manchen Berufen noch dieselbe wie vor 40 Jahren. TELEKY hält daher die Berufsverhältnisse für besonders wichtig und sieht in der Regelung der Arbeitszeit, in den Arbeiterschutzmaßnahmen und der Berufshygiene wesentliche Voraussetzungen für die Verringerung der Tuberkulosesterblichkeit.

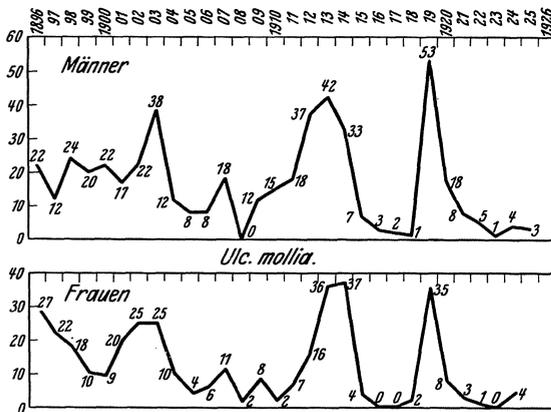


Abb. 5. Hautabteilung des städt. Katharinenhospitals
HAMMER-Stuttgart.
(Aus BUSCHKE, GUMPERT u. LANGER.)

Bei den venerischen Krankheiten üben die wirtschaftlichen Gründe unter Umständen einen umgekehrten Einfluß aus: wirtschaftlich schlechte Zeiten führen zu einem niedrigen Stand, während in Zeiten wirtschaftlicher Besserung auch die venerischen Krankheiten ansteigen. BUSCHKE, GUMPERT und LANGER sehen für die Syphilis eine gewisse derartige soziale Abhängigkeit. Sie sehen besonders um 1877 einen Tiefstand der Syphilis nach Statistiken aus verschiedenen europäischen Ländern und erinnern daran, daß SOMBART für die Jahre 1875—1880 eine allgemeine wirtschaftliche Depression in Europa annimmt. Sie wollen dadurch besonders dem Optimismus entgegenreten, der darin bestehen soll, das Absinken der Syphilis in den letzten Jahren mit den Erfolgen der Salvarsantherapie zu erklären. Das Ulcus molle wird vielfach als eine Schmutzkrankheit angesprochen. Auch dagegen wenden sich BUSCHKE, GUMPERT und LANGER, sie bringen zahlreiche Kurven aus Krankenhäusern europäischer Großstädte, die eine Abhängigkeit von Jahren mit schlechten wirtschaftlichen Verhältnissen nicht erkennen lassen, deren verschiedenartiger Verlauf aber sehr schwer zu deuten ist. Das Ulcus molle sei jedenfalls keine Schmutzkrankheit. „Man hat den Eindruck, als ob noch ganz andere epidemiologische Faktoren eine Rolle spielen als nur die Infektionsgelegenheit“ (vgl. Abb. 5). Von VOIGT werden allerdings die BUSCHKESchen Schlüsse angezweifelt, da sie sich auf Statistiken aus Krankenhausmaterial aufbauen und nur Zahlen aus der ganzen Bevölkerung maßgebend seien.

BANDEL will dem Alkoholgenuß einen Einfluß auf die Ausdehnung der Infektionskrankheiten zuweisen. Er behauptet, daß die bei vielen Epidemien

BANDEL will dem Alkoholgenuß einen Einfluß auf die Ausdehnung der Infektionskrankheiten zuweisen. Er behauptet, daß die bei vielen Epidemien

beobachtete Sterblichkeit der Männer über 20 Jahre nicht nur mit dem Beruf, sondern auch mit der *Trinksitte* zusammenhängen dürfte. So hatten z. B. bei der Cholera-Epidemie 1892 in Hamburg die höchste Sterbeziffer die Berufe der Beherbergung und Erquickung und die Berufe des Landverkehrgewerbes (Kutscher), Berufe, die mit der Trinksitte am meisten verflochten waren.

Der Einfluß der sozialen Verhältnisse auf den Seuchengang ist ein sekundärer, er tritt zwar nicht grundsätzlich beim Entstehen und Verlöschen von Seuchen in Erscheinung, wirkt sich aber um so mehr in den Schwankungen des Verlaufs aus. Der Erfolg der aktiven Seuchenbekämpfung wird also von der Gestaltung der sozialen Lage in hohem Maße abhängig sein. Die Erhöhung des Kultur-niveaus stellt sich neben die unmittelbaren Maßnahmen der öffentlichen Gesundheitspflege als ein Ziel von mittelbarem, aber desto sicherem Werte.

VIII. Klimatische Einflüsse.

Klimaschwankungen haben mancherlei Beziehungen zum Seuchenproblem. Daß die von den Lokalisten vertretenen BRÜCKNERSchen Klimaschwankungen einen ursächlichen Zusammenhang mit dem Entstehen und Vergehen der Epidemien *nicht* haben, wird von fast allen Forschern angenommen. Trotzdem bleibt eine Reihe von Tatsachen bestehen, die den Einfluß klimatischer Verhältnisse auf den Seuchengang darlegen. Es ist zu unterscheiden zwischen verschiedenen regelmäßigen jährlichen Klimaschwankungen, die sich in den jahreszeitlichen Gipfeln der Epidemien ausdrücken und größeren, unbeständigen meteorologischen Ereignissen. Man kann bei vielen Seuchen geradezu von einem jahreszeitlichen Auftreten sprechen. KISSKALT (1) betrachtet die „Kriegs-seuchen“ unter diesem Gesichtswinkel. Bei den epidemiologischen Geschehnissen im Verlauf von Kriegen macht sich aus einleuchtenden Gründen der Einfluß der Jahreszeit besonders bemerkbar. Er erwähnt, daß das Fleckfieber als eine ausgesprochene Winter- und Lagerkrankheit gilt (enges Zusammenleben, seltener Kleiderwechsel, Unreinlichkeit, Verlausung). Dagegen gilt die Cholera als eine Krankheit des Sommers und Herbstes. Dasselbe wird von Typhus und Ruhr gesagt. Es erscheint KISSKALT wahrscheinlich, daß im Herbst größere Mengen von Typhus- und Cholera-bacillen ausgeschieden werden, und daß dadurch leichter Infekte stattfinden können. Man hat bekanntlich schon oft die Anhäufung enterogener Infektionen im Sommer und Herbst mit der größeren Neigung zu enteritischen Prozessen, mit größerem Obstgenuß, größerer Keimstreuung und Schwankungen in der Keimausscheidung der Bacillenträger in Zusammenhang gebracht. KUHN weist z. B. in diesem Zusammenhang daraufhin, daß die sommerliche Zunahme der Typhuserkrankungen, d. h. der Ansteckungen, die im Juni beginnt, sehr ähnlich ist der Kurve des Vorkommens der Stechfliege. Der Höhepunkt beider Kurven fällt in den September, während der Anstieg der Stubenfliege sich bis Mai bemerkbar macht. Er schließt daraus auf einen kausalen Zusammenhang zwischen Typhuserkrankungen und Stechfliegenentwicklung im Sommer. KISSKALT (6) dagegen hat auf Grund statistischer Nachprüfungen bei der Beantwortung der Frage nach dem Grunde des jahreszeitlichen Schwankens des Typhus, insbesondere des Sommergipfels, nicht ganz eindeutige Ergebnisse bekommen. Er glaubt indessen, daß die Zunahme der Typhusfälle im Sommer anscheinend nicht durch vermehrte

Ausscheidung von Bacillenträgern erklärt werden könne, hält jedoch die ganze Frage mit dieser Schlußfolgerung keineswegs für erledigt. Auch die jahreszeitlichen Gipfel endemischer Krankheiten wie Diphtherie, Scharlach, Keuchhusten u. a. werden vielfach mit klimatischen Einflüssen erklärt werden müssen. Von einigen neueren Angaben über Klimaeinwirkungen auf den Seuchengang sollen zunächst die Studien RUSSELS über das Verhalten der Cholera in Indien erwähnt werden. RUSSEL (1) stellt aus Aufzeichnungen der Choleratodesfälle in der Provinz Madras 1896—1923 zweierlei zahlenmäßige Schwankungen fest:

1. jährliche Schwankungen, die mit dem Eintreten der Regenzeit in Übereinstimmung gebracht werden,

2. 6jährige Perioden des Ansteigens. RUSSEL (2) hat ferner bei der Cholera die Einwirkung von Regenmenge, Feuchtigkeit, Temperatur und Luftdruck bearbeitet und kommt zu dem Schluß, daß Monate mit großen Regenmengen mit größerer Cholerahäufigkeit zusammentreffen. Temperaturmaxima hatten eine steigende Todesfallzahl zur Folge. Es besteht eine positive Korrelation zwischen Cholera und hohem Feuchtigkeitsgehalt der Luft [RUSSEL (3) und SUNDERAJAN]. In bezug auf die Luftfeuchtigkeit soll nach ROGERS bei den Pocken in England das entgegengesetzte Verhalten vorliegen. Niedrige absolute Feuchtigkeit begünstigt die Krankheit, hohe hält sie in Schach. In England folgt die mittlere Temperaturkurve genau der Kurve der absoluten Feuchtigkeit. Ein kalter Winter und Frühling bringen nach ROGERS meistens eine Zunahme der Pockenerkrankungen. ROGERS zieht seine Schlüsse aus dem Auftreten der zahlreichen milden Pockenfälle in England, die in den letzten 4 Jahren jährlich um 160% gegen das Vorjahr zugenommen hätten.

Untersuchungen über die Gründe der Entstehung von Lungenpest aus Bubonenpest in Madagaskar führen GIRARD zu dem Schluß, daß die in der *Hochebene* herrschenden Temperaturschwankungen die Entstehung von Affektionen der Respirationsorgane begünstigen, die zu Lungenpestfällen Anlaß gaben. Er erwähnt dabei noch besonders symbiotische Prozesse mit Pneumokokken. Daß das jahreszeitliche Auftreten der einzelnen *Malaria*formen von den *klimatisch* bedingten Lebensverhältnissen der Plasmodienformen abhängt wurde schon erwähnt (Kap. II). Nach W. KOLLE und H. HETSCH tritt diese Sonderung der Krankheitsformen nach der Saison auch in Gegenden deutlich in Erscheinung, in denen beide Malariaarten zusammen vorkommen. (*Tertiana* im Frühjahr und Sommer, *Tropica* im Spätsommer und Herbst.). Das Denguefieber, das in neuester Zeit durch sein epidemisches Verhalten in Griechenland erneute Aufmerksamkeit erregt hat, ist von einer amerikanischen Kommission auf den Philippinen genauer studiert worden. Diese Untersuchungen von SILER, HALL und HITCHENS haben gezeigt, daß die Denguesaison bestimmend von den klimatischen Verhältnissen beeinflusst wird. Das Verhalten der Mücken hängt ab von dem Regenfall. NEUFELD (5) berichtet über die Altersverteilung der Kinderkrankheiten in ihrer Abhängigkeit vom Klima. DOULL und FALES (zit. nach NEUFELD (5)) fanden nach Vergleich der Verhältnisse in Nord- und Südamerika folgendes Gesetz: „Während bei Masern und Keuchhusten das Klima keinen Einfluß auf die Altersverteilung erkennen läßt, befallen Diphtherie und Scharlach in warmen Ländern viel ausgesprochener als in kälteren vorzugsweise die jüngsten Kinder, und ebenso verhält sich offenbar die Poliomyelitis.“ Da die Südstaaten vorwiegend schwächer bevölkert sind als die

industriellen Nordstaaten, wäre dies ein Verhalten, das den Theorien der latenten Durchseuchung widerspricht. Es müßte nämlich nach den dort besprochenen Anschauungen eine solche Präzession der Durchseuchung auf die früheren Lebensalter mit der zunehmenden Bevölkerungsdichte konform gehen, also in den industriellen Nordstaaten eher eine Bevorzugung der jüngsten Altersklassen auftreten, als in den ländlichen Südstaaten. Das oben von DOULL und FALES angegebene umgekehrte Verhalten von Scharlach und Diphtherie bringt NEUFELD (5) zu dem Schluß, daß der Einfluß des Klimas den der Bevölkerungsdichte überwiegt.

Es ist DE RUDDER (4) aufgefallen, daß die bei Diphtherie, Masern, Grippe und Scharlach auftretenden *Stenoseerscheinungen* sich in bestimmten Jahren eigentümlich häufen. Diese eigentlich ziemlich selten auftretenden Komplikationen treten unabhängig von der Jahreszeit und von der Grundkrankheit auf. Das bringt ihn auf die Vermutung, es könnten Zusammenhänge mit meteorologischen Faktoren bestehen. Er findet, daß die *Stenoseerscheinungen* bei den oben genannten Krankheiten sich bei dem Durchzug von *Tiefdruckgebieten* bemerkbar machen, besonders wenn mehrere Tiefdruckgebiete durch ein kurzes Hoch getrennt sind. Bei konstanter Druckverteilung treten fast nie Stenosen auf. Er spricht geradezu von einem „Stenosenwetter“ und nimmt an, daß obige meteorologische Faktoren im Körper eine unbekanntة Disposition schaffen zur Mitbeteiligung des Kehlkopfes beim Vorliegen gewisser allgemeiner Erkrankungen. Daß Kälteschädigungen ganz allgemein eine Resistenzverminderung und dadurch eine erhöhte Empfänglichkeit gerade für übertragbare Krankheiten herbeiführen können, wird nicht bestritten. LANGE hat diese Anschauungen auch durch experimentelle Untersuchungen an Meerschweinchen mit Pneumokokken, Paratyphusbacillen usw. erhärtet.

Schon bei der Auseinandersetzung über die Kontakttheorie wurde darauf hingewiesen, daß klimatische Faktoren oft einen deutlichen Einfluß auf Entstehen, Verlauf und Erlöschen von Seuchen haben. Diese Einflüsse müssen bisweilen zur Erklärung herangezogen werden. Ihre Bedeutung kann aber recht verschieden groß sein. Die obigen Beispiele sollen gerade zeigen, daß sie oft einen durchaus maßgebenden Faktor darstellen können. Sie sind allerdings in ihrem Wirkungsgrad nur bei genauer Kenntnis des Wesens der spezifischen Krankheitserreger und durch eingehende epidemiologische Untersuchungen zu isolieren. Da es sich um unbeeinflussbare Faktoren handelt, wird die öffentliche Gesundheitspflege keine aktive Stellung zu ihnen nehmen können. Die möglichste Einschränkung der klimatischen Einflüsse auf den Seuchengang wird vielmehr nur eine umsichtige und gewissenhafte aktive Seuchenbekämpfung und allgemeine Hygiene erreichen können. Den Anhängern der lokalistischen Lehre (Kap. I) werden die Klimaschwankungen als „elementare Naturereignisse“ erscheinen, daraus entsteht für den Laien eine gefährliche Gleichgültigkeit. Für die öffentliche Gesundheitspflege wird jedoch die Frage, wie weit die klimatischen Faktoren bei den einzelnen epidemiologischen Geschehnissen eingeschränkt werden können, eine Probe auf die Wirksamkeit ihrer Bekämpfungsmethoden sein.

IX. Die Wirkung spezifischer Maßnahmen auf den Seuchengang (aktive Immunisierung, Serum- und Chemo-Therapie).

Keine übertragbare Krankheit bildet für die Wirkung der aktiven Immunisierung ein so eindrucksvolles Beispiel wie die Pocken. Hier ist es gelungen, eine verheerende Volksseuche so zurückzudrängen, daß nur noch mit sporadischen, eingeschleppten Erkrankungsfällen zu rechnen ist. Andererseits sind die Pocken aber auch ein Beispiel dafür, daß ihre Ausschaltung nur bei Aufrechterhaltung der Zwangsimpfung gelingt. Die Schar der Impfgegner hat gerade in den letzten Jahren eifrig gegen die Aufrechterhaltung der Zwangsimpfung agitiert. Dagegen sind ausführliche wissenschaftliche Er widerungen und Werke aus berufener Feder geschrieben worden, die das Problem der Pockenimpfung allseitig beleuchten. Hier sollen nur im Rahmen des Themas aus der Fülle des Materials einige Tatsachen angeführt werden, die dafür sprechen, daß es tatsächlich die aktive Immunisierung gewesen ist, die das Verschwinden der Volksseuche bei strenger allgemeiner Durchführung der Maßnahmen herbeigeführt hat. In den Jahren 1916/17 wurden in Preußen besonders durch die wlohynischen Rückwanderer in die ostpreußischen Heimkehrerlager eine so beträchtliche Menge von Pockenfällen eingeschleppt, daß sich der Gedanke aufdrängt, die hieraus entstandenen epidemiologischen Tatsachen unter dem Gesichtspunkt des Nutzens der Impfung zu betrachten. H. A. GINS (2) hat diesen Pockenausbruch 1916/17 in Preußen zum Gegenstand epidemiologischer Betrachtungen gemacht. Unter einer Bevölkerung von 40 Millionen traten 2865 Pockenerkrankungen auf. Die Inkubation betrug durchschnittlich 14—16 Tage. Eine grundlegende Tatsache bedeutet hierbei die Altersverteilung. Diese hat sich gegenüber dem 18. Jahrhundert gerade umgekehrt. Von den Erkrankten waren 11% Kinder unter 12 Jahren, 71% standen jenseits des 40. Jahres. Von den Gestorbenen standen 1,35% unterhalb des 12. Jahres, 95,6% oberhalb des 40. Jahres. GINS (2) folgert daraus: „Durch diese Umkehrung ist der Einfluß der allgemeinen Impfung auf den Verlauf der Pockenerkrankungen unwiderleglich bewiesen“. Und an anderer Stelle weist er (3) ausdrücklich daraufhin, daß „die Umwandlung einer ausgesprochenen Kinderkrankheit in eine Erkrankung der älteren Leute in diesem Maße und wohl auch in dieser Art bei keiner anderen Seuche bisher willkürlich zu erreichen“ gewesen ist. Ferner hat sich bei dieser Epidemie aber auch die Übertragung durch Tröpfcheninfektion als maßgebend herausgestellt. Daher ist es praktisch unmöglich, die ersten Fälle zu isolieren, und diese Erkenntnis zeigt, daß nur die allgemeine Impfung und Wiederimpfung *zusammen* mit der Isolierung der Kranken und Krankheitsverdächtigen imstande ist, einen größeren Pockenausbruch zu verhindern. GINS (1) stellt ausdrücklich fest, daß die Tröpfcheninfektion wahrscheinlich die häufigste und epidemiologisch wichtigste ist, und daß daher die Absonderung zwar nur ein unterstützendes, aber nicht entbehrliches Mittel für die praktische Seuchenbekämpfung darstellt. Seit Jahren wird nun aus der Schweiz, aus England, aus Amerika, Ländern ohne allgemeinen Impfwang, über eine ganz milde Form von Pockenerkrankungen (Alastrim) berichtet, die leichten Krankheitsverlauf und ganz geringe Letalität aufweisen. GINS (3) hält aber die Alastrimform für eine nicht konstante und reversible Variante der echten Variola, deren Rückschlag jederzeit erfolgen kann. Diese überall gemachte Beobachtung

hat noch keine genügende Erklärung gefunden. GINS (1) gibt an, daß z. B. im Jahre 1907 in Amerika folgende Letalitätungsverhältnisse vorgelegen hätten:

1907	
Marian County, Indianapolis	6,3%
New Orleans	5,3%
New York	20%

Im Jahre 1923 seien in Nordamerika Letalitätsschwankungen von 0,6—5% (!) errechnet worden, für Colorado wurden sogar 31% Letalität angegeben. Das abgeschwächte Virus könne beim Durchgang durch eine geringe Anzahl Ungeimpfter plötzlich ganz andere Virulenz annehmen.

LENTZ (4) stellt tabellarisch die Pockenerkrankungen in U.S.A. im Verhältnis zu den gesetzlichen Impfmaßnahmen der einzelnen Bundesstaaten zusammen. Er kann danach durchaus die Regel der amerikanischen Autoren FORCE und LEAKE und WOODWARD [LENTZ (4)] bestätigen, „daß, je besser die Impfgesetzgebung und je besser die Durchführung der bestehenden Vorschriften und dementsprechend der Impfzustand der Bevölkerung ist, um so weniger Pockenerkrankungen beobachtet werden“. Ebenso bemerkt GINS (3), daß Unterschiede im Auftreten der Pockenerkrankungen in Italien auf die verschiedenartige Durchführung der Vaccination innerhalb dieses Landes zurückzuführen seien. Die Verhältnisse, unter denen sich Pockenepidemien in Konstantinopel abspielen, sind deshalb interessant, weil dort nach CHEREFEDDIN die Zwangsimpfung nur in der Stadt selbst durchgeführt werden kann, so daß zahlreiche Einschleppungen vorkommen (Reiseverkehr, Flüchtlinge, Arbeitsuchende). CHEREFEDDIN schließt aus den dortigen Verhältnissen, daß ein Land, dessen Nachbarländer Pocken haben, stets von Pocken bedroht ist, und die allgemeine Zwangsimpfung das einzige Mittel ist, um einer Epidemie vorzubeugen. Er gibt die minimale Immunitätsdauer mit 4—5 Jahren an. Die Tabelle der Pockenerkrankungen in Konstantinopel von 1901—1922 zeigt nun auch tatsächlich epidemische Anstiege in folgenden Jahren: 1904, 1908, 1911/12/13, 1918, 1922.

Ob auch beim Typhus die aktive Immunisierung einen maßgebenden Einfluß auf das Erlöschen einer Typhusepidemie hat, ist viel diskutiert und auch vielfach bestritten worden. PRAUSNITZ (2) will an der in Abb. 6 *wiedergegebenen Kurve* den Einfluß der Typhusschutzimpfungen auf das Heer im Weltkrieg demonstrieren. Nach PFEIFFER [PRAUSNITZ (2)] ist noch jetzt der Einfluß der Typhusschutzimpfungen erkennbar, da früher Männer häufiger erkrankten als Frauen, während es jetzt umgekehrt ist. Gegen diesen behaupteten bedeutsamen Einfluß einer großzügig durchgeführten aktiven Typhusimmunisierung wendet sich FRIEDBERGER (2), der das Andauern des Typhusimpfschutzes bestreitet und als Grund des jetzigen Überwiegens der Erkrankungen der Frauen die im Krieg unter den Männern eingetretene Durchseuchung anführt. Ferner macht er darauf aufmerksam, daß auch beim Paratyphus dieselbe Umkehr in der Bevorzugung eines Geschlechts zu konstatieren sei, ohne daß im Kriege gegen Paratyphus geimpft worden sei. Und er zitiert HÜHNERMANN, der angegeben hat, daß durch die Impfungen latente Infektionen manifest werden können. LENTZ (5) spricht sich gegen FRIEDBERGERS Behauptungen aus. Es sei jetzt doch noch ein Andauern der Wirkung der Typhus-

schutzimpfung vom Kriege her anzunehmen, da man von einer Durchseuchung der Heeresangehörigen nicht sprechen könne. Die angeführte Kurve von PRAUSNITZ zeigt, daß von 1915 ab so wenig Typhus im Heer geherrscht hat, daß von einer Durchseuchung nicht gesprochen werden kann.

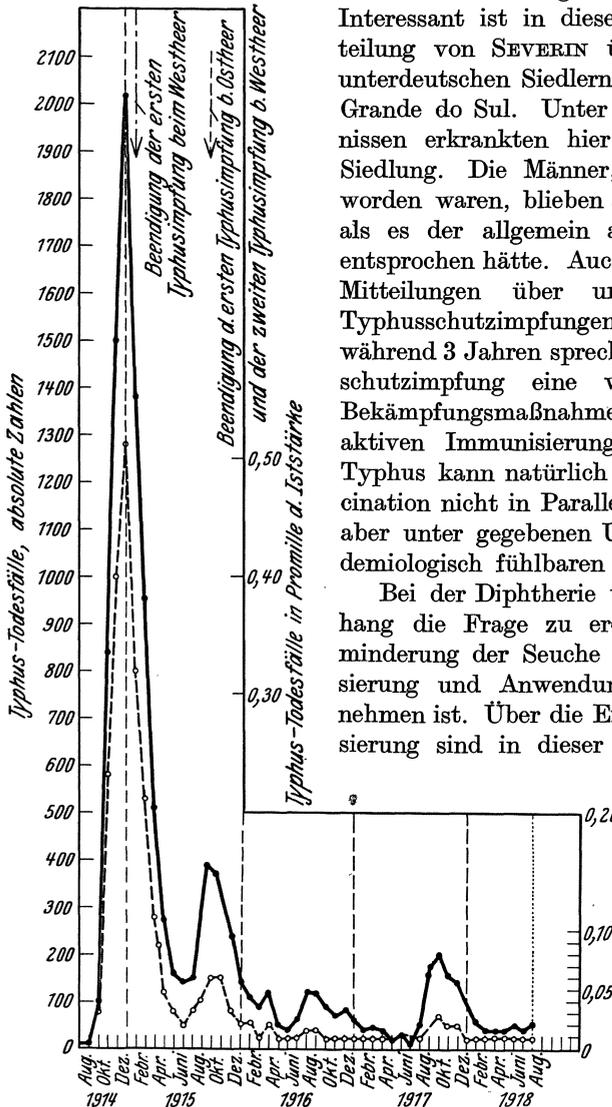


Abb. 6. Typhusimpfung und Typhusmortalität im deutschen Heere 1914—1918. (Nach PFEIFFER.) (Aus PRAUSNITZ, in KRAUS-BRUGSCH.)
 — Absolute Zahlen der Typhustodesfälle.
 ○—○—○ Promille der Iststärke.

Interessant ist in dieser Hinsicht auch die Mitteilung von SEVERIN über eine Typhusepidemie unterdeutschen Siedlern im Urwaldgebiet des Rio Grande do Sul. Unter den primitivsten Verhältnissen erkrankten hier 180—190 Personen einer Siedlung. Die Männer, die im Kriege geimpft worden waren, blieben auffallend verschont, mehr als es der allgemein angenommenen Morbidität entsprochen hätte. Auch die von FALIN gemachten Mitteilungen über umfangreich durchgeführte Typhusschutzimpfungen bei Epidemien in Jarzewo während 3 Jahren sprechen dafür, daß die Typhusschutzimpfung eine wertvolle epidemiologische Bekämpfungsmaßnahme ist. Die Wirkung der aktiven Immunisierung auf das Erlöschen des Typhus kann natürlich mit der Wirkung der Vaccination nicht in Parallele gestellt werden, scheint aber unter gegebenen Umständen doch einen epidemiologisch fühlbaren Faktor darzustellen.

Bei der Diphtherie wird in diesem Zusammenhang die Frage zu erörtern sein, ob eine Verminderung der Seuche durch die aktive Immunisierung und Anwendung des Heilserums anzunehmen ist. Über die Erfolge der aktiven Immunisierung sind in dieser Hinsicht die Akten noch

keineswegs geschlossen. FRIEDBERGER (5) wendet sich z. B. sehr gegen die Herabsetzung der Empfänglichkeit durch das Verfahren der aktiven Immunisierung. Er will die bekannte Statistik von PARK über 90000 amerikanische Schulkinder nicht für beweisend ansehen, da die Erkrankungszahlen (14:56) zu gering seien, um daraus einen besseren Stand der

Geimpften abzuleiten. Er meint vielmehr, daß die Eltern, die für die Impfung waren, die fürsorglicheren gewesen sind. Er bringt sogar Zahlen, aus denen ein Ansteigen der Letalität nach Einführung der aktiven Immunisierung hervorzugehen scheint (Chicago). Übrigens hält FRIEDBERGER (5) überhaupt

die SCHICK-Reaktion nicht für spezifisch. FRIEDBERGER (6) meint, es sei zunächst gar nicht richtig, daß Individuen mit ausreichenden Antitoxinen im Blut bzw. SCHICK-Negativität wirklich gegen Diphtherie geschützt seien. Er führt eine Reihe von Beobachtungen aus der Literatur an, die gegen die SCHICKsche Anschauung sprechen, daß ein Vorhandensein von Schutzkörpern im Blut mit aktiver Diphtherieerkrankung unvereinbar sei. Er hält die theoretischen Grundlagen „für durchaus zweifelhaft, ja vielleicht irrig“. Was den Erfolg der aktiven Immunisierung bei Diphtherie anbetrifft, so sei bei einer *freiwilligen* Impfung eine zahlenmäßige Vergleichbarkeit von Geimpften und Nichtgeimpften nicht gegeben. In Amerika seien Mortalität und Letalität trotz vorangegangener Impfung gestiegen! In den Jahren 1927—29 sei bei uns in 48 Großstädten ein Ansteigen der Diphtheriemortalität zu verzeichnen, und in Berlin, wo 1929 bereits $\frac{1}{6}$ aller Kinder infolge der intensiven Maßnahmen der Kommunalverwaltung geimpft worden seien, sei die Letalität gestiegen (1928 = 8,7%; 1929, 1.—3. Vierteljahr = 10,1%). FRIEDBERGER kommt zu dem Ergebnis, daß eine Abnahme der Letalität durch die Schutzimpfung nicht erzielt wird, auch nicht eine Milderung des klinischen Bildes, und warnt vor der Möglichkeit von Spätschädigungen nach aktiver Immunisierung.

Die vorliegenden Statistiken erlauben jedenfalls noch nicht eine ausreichend sichere Beurteilung, ob durch die aktive Diphtherieimmunisierung eine bemerkbare Beeinflussung des Seuchenganges eingetreten ist. Das läßt sich wohl erst nach weiter verbreiteter Durchführung der Impfung und nach Verlauf längerer Zeit zahlenmäßig erfassen. Auch dürfte hierbei eine verschiedene Wirksamkeit der einzelnen Immunisierungsgemische eine beachtenswerte Fehlermöglichkeit ergeben. Von dem Einfluß des BEHRINGschen Heilserums auf den Rückgang der Diphtherie ist jahrzehntelang berichtet worden. Auch heute gibt es noch zahlreiche namhafte Wissenschaftler, die die Einführung der Serumtherapie bei der Diphtherie mit ihrem starken Absinken in einen ursächlichen Zusammenhang bringen. Von einigen Urteilen gegen diesen Zusammenhang sei hier an die GOTTSTEINSche Lehre von der Periodizität der Diphtherie infolge Generationswechsel erinnert und die Anschauung von PRAUSNITZ (2) angeführt. Danach spricht gegen die Heilserumwirkung der Umstand, daß der Rückgang der Diphtherie in den verschiedenen Ländern ganz verschieden eingesetzt hat; dies ist ohne deutliche Beziehung zu der 1894 erfolgten Einführung des Heilserums erfolgt in folgenden Ländern: Belgien 1887, Italien 1891, Deutschland, Frankreich und Schweiz 1894/95, England 1900. Aus Hamburg berichtete REICHE 1915, daß das Heilserum die damals aufgetretene, nicht unerhebliche Erhöhung der Diphtheriesterblichkeit nicht zu verhindern vermochte. DEICHER und AGULNIK berichteten über gehäuftes Auftreten ungewöhnlich bösartiger Diphtherieformen in Berlin. Sie hielten die von skeptischen Beurteilern des Serums geäußerte Ansicht, daß das Serum die Feuerprobe einer wirklich schweren Diphtherieepidemie noch nicht bestanden habe, nach ihren Beobachtungen bis zu einem gewissen Grade für bestätigt. FRIEDEMANN (2) meint, daß die spontanen Schwankungen im Seuchengang so groß sind, daß sie die Auswirkungen der Serumtherapie überdecken können. THIELE, der 1921 das Vorkommen der Diphtherie in Deutschland in den letzten 25 Jahren bearbeitet hat, kommt zu dem Schluß, daß die Frage nach dem Einfluß der Serumbehandlung allein statistisch nicht gelöst werden kann.

Bei den Masern soll sich nach KLOTZ mit der allgemeinen Senkung der Mortalität eine Erhöhung der Letalität eingestellt haben. Dies glaubt KLOTZ dann erfolgreich bekämpfen zu können, wenn es gelänge, durch ausgedehnte Anwendung von Rekonvaleszentenserum die Maserkrankungen in das schulpflichtige Alter zu verschieben, weil dann die Letalität einen kaum noch nennenswerten Faktor darstellt.

Als spezifische Maßnahme gegen Krankheitserreger können auch die Erfolge der Chemotherapie angeführt werden, es soll dabei nur an Malaria, Frambösie, Recurrens, Schlafkrankheit und Syphilis erinnert werden. Diese chemotherapeutischen Methoden können zweifellos den Seuchengang maßgebend beeinflussen, aber ihre Wirksamkeit muß gegenüber großen epidemiologischen Geschehnissen sekundärer Natur bleiben, solange sie nicht mit der Verhütung der Infektionsmöglichkeit verbunden werden.

In Italien starben z. B. an Malaria:

1887	24030
1900	15865
1925	3588

Diesen starken Rückgang der Malariatodesfälle führt WIEDEL gerade auf die geschickte *Kombination* von einer Reihe energisch durchgeführter Maßnahmen der letzten Jahre zurück: Systematische Chininisierung in prophylaktischer und therapeutischer Hinsicht, Assanierung des Bodens, gute wassertechnische Anlagen, Urbarmachung versumpfter Gebiete usw. Trotzdem uns bei der Malaria klassische chemotherapeutische Methoden zur Verfügung stehen, bleibt diese Erkrankung mit ihren komplizierten epidemiologischen Bedingungen doch gerade ein Beispiel für die Notwendigkeit vielseitiger Bekämpfungsmaßnahmen. So hat man in Italien in neuerer Zeit z. B. auch die Ablenkung der Anophelen auf das Blut der Haustiere versucht, die unter demselben Dach wie die Bewohner bleiben müssen (also kein Weidegang). SCHILLING beschreibt u. a. diese Versuche im Agro romano genauer, sich zoophile Anophelen heranzuzüchten. Er weist dabei daraufhin, daß die an sich berechnete theoretische Überlegung, durch Chininisierung eine Unterbrechung der Schizogonie beim Menschen und damit ein Verschwinden der Malaria zu erzielen, sich eben nur unter besonders günstigen Umständen erfolgreich durchführen läßt. Dabei gedenkt er der Versuche ROBERT KOCHS 1899 in Stephansort auf Neuguinea in dieser Richtung. Auch die Ausführungen PELLERS über die Bekämpfung der Malaria in Palästina erweisen die Notwendigkeit vielseitiger Maßnahmen gegenüber den mannigfachen Entstehungsfaktoren bei der Malaria, unter denen vielleicht hier die nach PELLERS Ansicht oft unterschätzte Flugweite der Anophelen besonders angeführt zu werden verdient.

Schwankungen in dem Auftreten der Syphilis sind wiederholt Gegenstand von Erörterungen gewesen, die darauf hinzielen, den therapeutischen Methoden einen Einfluß auf den Rückgang der Syphilis zuzuschreiben. Gerade in letzter Zeit haben sich viele Venerologen für den Einfluß des Salvarsans auf den Rückgang der Syphilis ausgesprochen (z. B. Enquête v. JADASSOHN an die Dermatologen der verschiedensten Länder). Die Ansicht von BUSCHKE, GUMPERT und LANGER, die mehr für einen sozialökonomischen Zusammenhang eintreten, wurde bereits erörtert (Kap. VII). Um *dazu* noch eine andere Anschauung zu erwähnen, soll F. MATHIAS angeführt sein: er stellt dreimal einen Rückgang

der Syphilis fest, um 1520, um 1830/32 und in der Jetztzeit. Jedesmal sei der Rückgang eingetreten, als der Hg-Gebrauch durch Wechsel der Behandlungsmethode erheblich eingeschränkt wurde. Er glaubt, daß die Spirochäte jedesmal vor dem Rückgang allmählich an das Hg gewöhnt worden war und bei der Einführung eines neuen Mittels (jetzt Salvarsan) zunächst intensiver darauf reagierte. Das bedeutet also Steigen der Syphilis infolge allmählicher Gewöhnung der Spirochäte und Absinken der Syphilis infolge größerer Hinfälligkeit der Spirochäte gegenüber einem neuen Mittel.

Aktive Immunisierung, Serum- und Chemotherapie stellen Faktoren dar, die den Seuchengang weitgehend beeinflussen können. Ihre Wirkung ist jedoch bei den einzelnen übertragbaren Krankheiten von ganz verschiedenartiger Bedeutung, deshalb kann eine allgemein gültige Regel nicht aufgestellt werden; vielmehr muß die öffentliche Gesundheitspflege sich dieser Maßnahmen nach den für die einzelne Erkrankung bestehenden verschiedenartigen Erfahrungen bedienen. Sie kann aber die Mitwirkung dieser Methoden unter keinen Umständen entbehren. Dafür bieten die Pocken vielleicht den einleuchtendsten Beweis.

Trotzdem werden dadurch die rein bakteriologischen Bekämpfungsmaßnahmen, die auf Verhütung der Infektion und Verstopfung der Infektionsquelle, Absonderung und Desinfektion abzielen, für die öffentliche Gesundheitspflege nicht an Bedeutung zurückgedrängt.

X. Epidemiologische Unklarheiten.

Bei der Influenza oder Grippe besteht nicht nur hinsichtlich eines spezifischen Erregers, sondern auch über die Gründe ihres Kommens und Gehens völlige Unklarheit. GOTTSTEIN (6) stellte auf dem Naturforscher- und Ärztekongreß in Hamburg 1928 ausdrücklich fest, „daß für die Periodizität der Influenza Unterlagen einer zureichenden Erklärung bisher fehlen“. Auch bei der Umfrage an Kliniker, Internisten und Paediater, die v. D. VELDEN anlässlich der Berliner Grippewelle etwa Dezember 1928, Januar 1929 veranstaltete, äußerte VON BERGMANN (nach v. D. VELDEN) sich ähnlich. Wiederholt sind meteorologische Faktoren wie Sonnenscheindauer, Luftströmungen u. a., aber auch sozialpolitische Faktoren wie Krieg, Herabsetzung der Widerstandsfähigkeit durch schlechte Lebensbedingungen als Gründe für die Entstehung pandemischer und epidemischer Wellen genannt worden. Besonders viel sind die bei der Grippe angeblich entstehenden Immunitätsverhältnisse zur Erklärung ihres periodischen Verlaufs herangezogen worden. Aber gerade die Angaben über die Tatsache oder Dauer einer Grippeimmunität differieren nach den extremsten Richtungen. Die etwa alle 30 Jahre auftretenden pandemischen Züge sollen eine langdauernde Immunität hinterlassen (so z. B. MANDELBAUM). Nach GOTTSTEIN steigert ein einmaliges Überstehen die Empfänglichkeit und ist der Grund für die Endemizität dieser Erkrankung. CLEMENS und WASSERMANN glauben, daß zur Erzeugung einer Immunität mehrere Attacken nötig seien. Nach STICKER ist die Theorie von der steigenden Empfänglichkeit durch eine Verwechslung von Reinfekt mit Rezidiv entstanden, in Wirklichkeit soll doch eine allmählich abnehmende Empfänglichkeit vorliegen, und zwar infolge der Immunisierung durch die vorausgegangene Seuche. PREIN möchte schon deshalb an einer erworbenen Immunität festhalten, weil sonst bei der weiten

Verbreitung des Infektionsstoffes ein Erlöschen der Epidemie gar nicht zu erklären wäre. Er erklärt das Erlöschen einer Influenzapandemie durch Aussterben der dazu Disponierten und Immunisierung derjenigen, die die Krankheit überstanden haben. Für FASSBENDER, der selbst in den Jahren 1890, 1891, 1892, 1918 an Grippe erkrankte, besteht nach epidemiologischen Untersuchungen über die Grippe in Preußen 1920 kein Zweifel, daß keine Immunität vorliegt. Er erwähnt, daß der Sanitätsbericht des Reichswehrministeriums 1918/19 diese Auffassung bestätigt. Auch über die Beteiligung der Altersklassen und des Geschlechts gehen die Angaben auseinander. So wird z. B. von PEIPER, KÖNIG und LEMBKE von der Grippe in Preußen 1918/19 angegeben, daß im Reg. Bezirk Arnberg und auch in ganz Preußen das weibliche Geschlecht überwog, während im Reg. Bezirk Oppeln männliches und weibliches Geschlecht gleichmäßig betroffen war. Die Immunitätsverhältnisse und die Erregerverhältnisse, wobei die Natur des PFEIFFERSCHEN Influenzabacillus eine viel umstrittene Rolle spielt, ermöglichen es jedenfalls bisher nicht, eine Gesetzmäßigkeit und plausible Erklärung für den Seuchengang der Influenza bzw. Grippe aufzustellen. MASSINI führt mehrere Bedingungen an, unter denen er sich das Entstehen einer Pandemie vorstellt: „Das Schwinden der Immunität bereitet den Boden vor. Krieg, Hungersnot oder andere Schädigungen der Menschheit geben den Anstoß zum Ausbruch. Virulenzsteigerungen des Virus können dazukommen, wichtiger aber ist wahrscheinlich die ungeheure Vermehrung des Virus im menschlichen Körper, so, daß massive Infektionen zustande kommen können. Parallel mit dem Grippevirus werden auch sekundäre Infektionserreger gezüchtet, vermehrt, eventuell virulenter gemacht und durch Husten weiterverbreitet.“ So ist es also weder epidemiologisch noch bakteriologisch bei der Influenza und Grippe, dieser weitverbreiteten Seuche von höchster Kontagiosität und Empfänglichkeit möglich gewesen, eine anerkannte Theorie über Entstehen, Verlauf und Erlöschen aufzustellen. Auch die epidemiologischen Verhältnisse bei der epidemischen Encephalitis können noch nicht als geklärt bezeichnet werden. Wiederholt ist auf den Zusammenhang dieser Krankheit mit der Grippe hingewiesen worden. Es scheinen indessen hier bedeutend verwickeltere Verhältnisse vorzuliegen, wie die in der letzten Zeit wiederholt angestellten Beobachtungen und experimentellen Arbeiten beweisen, die eine Verwandtschaft des Encephalitisvirus zum Herpesvirus zum Gegenstand ihrer Betrachtungen hatten.

Zwei andere Erkrankungen bieten einer epidemiologisch genauen Erfassung schon allein ihres seltenen und begrenzten Vorkommens wegen bisher nicht überwundene Schwierigkeiten: das sogenannte Schlammfieber und die Haffkrankheit. Das Schlammfieber trat hauptsächlich in den Jahren 1926/27 in Überschwemmungsgebieten Schlesiens und Südbayerns auf. Es erkrankten nur Leute, die auf den überschwemmten Feldern gearbeitet hatten. Zur Ermöglichung der Infektion muß scheinbar ein ganz direkter Kontakt vorliegen, so gibt z. B. GLASER an, daß in Erding (Bayern) bei 498 Fällen fast ausschließlich landwirtschaftliche Arbeiter und zwar angestellte Arbeiter, keine selbständigen Bauern erkrankten. KATHE, der die Identität dieser Erkrankung mit den von v. MÜLLER 1891 in Schlesien beschriebenen Erkrankungen bespricht, faßt sie als eine Spirochäteninfektion, als einen kurzfristigen Morbus WEIL auf und gibt einige Spirochätenbefunde genauer wieder. Auch spricht er von einem

gewissen Immunitätszustand einer Generation. Nach RIMPAU sind in Südbayern keine Übertragungen beobachtet worden, trotz „mehrerer tausend“ Erkrankungen. BRILL, der die Krankheit auch als Spirochätose auffaßt, hält es für wahrscheinlich, daß die Spirochäten von den diese Mikroben reichlich beherbergenden Feldmäusen her infolge der Überschwemmungen ins Wasser gelangt sind und durch Haut und Schleimhäute eindringen. Jedoch können diese Untersuchungen nicht als ausreichend für eine epidemiologische Erklärung gelten, denn es ist diese Erkrankung keineswegs zur gleichen Zeit in anderen Überschwemmungsgebieten aufgetreten. Aus dem Bericht über das Gesundheitswesen (2) des Preußischen Staates im Jahre 1926 geht hervor, daß trotz Überschwemmungen in dem Reg. Bezirk Merseburg, Potsdam, Lüneburg keine Fälle von Schlammfieber beobachtet worden sind. W. A. BASCHENIN beschreibt eine neue epidemische Krankheit, das Wasserfieber, im Gouvernement Moskau, wo etwa 400 dieser Fälle in überschwemmten Gebieten aufgetreten sind. Er hält dieses „Wasserfieber“ für eine Erkrankung *sui generis* und mit dem schlesischen Schlammfieber für identisch. Die in Deutschland erhobenen Spirochätenbefunde hält er jedoch für Artefakte; während PRAUSNITZ (6) erneut für die Leptospirenätiologie eintritt unter Berufung auf frühere Fälle und Agglutinationsversuche mit Spirochätenkulturen (*Spir. icterohaemorrhagica* und *hebdomadis*). Ich möchte jedoch UHLENHUT beipflichten, wenn er das epidemiologische Problem des Schlammfiebers noch nicht für gelöst hält. Es könnten sehr wohl auch eine Anzahl von Fällen, die dem Morbus Weil ähnlich sind, unter den zahlreichen, ätiologisch unbekanntem Schlammfieberfällen vorgekommen sein. UHLENHUT sagt daher: „Uns erscheint es jedenfalls verfrüht, ein klares Urteil zu fällen bei einer Epidemie, in der es trotz der großen Anzahl von Kranken nur in ganz vereinzelt Fällen überhaupt gelungen ist, Spirochäten vom Weil-Typus nachzuweisen.“

Auch die in ostpreußischen Gebieten beobachtete Haffkrankheit, besonders in den Jahren 1924/25 ist erloschen, ohne daß die Möglichkeit einer Klarstellung für ihr Kommen und Gehen vorliegt. Es erkrankten Menschen besonders nach dem Genuß von Aalen und Haffischer während des Fischens auf ihren Booten. LENTZ (3) nahm eine Vergiftung durch arsenhaltige Gase infolge Verunreinigung der Königsberger Abwässer an. SELTER berichtet von Untersuchungen der Königsberger Institute und des staatlichen Hafflaboratoriums in Pillau, die gegen die Arsentheorie sprechen. LOCKEMANN (1) hält die Ursache der Haffkrankheit nicht für aufgeklärt, er nimmt die Wirkung irgendeines Giftes nach dem Genuß von Aalen bei körperlich Disponierten an. Nach dem Bericht der Universitätsgruppe Königsberg (MATTHES, MEERWEIN, LOCKEMANN, SELTER, PULEWKA, KAISERLING) scheint der an der Oberfläche abgelagerte Schlamm der Holme die Noxe zu enthalten. Die Autoren lassen aber die Fragen nach dem Zusammenhang mit den Königsberger Abwässern und mit der Jahreszeit, nach der Art des giftigen Stoffes, nach der Bedeutung der Aale offen. Ähnliche Erkrankungen wie die Haffkrankheit sollen schon in früheren Jahrhunderten beschrieben worden sein. Nachdem LOCKEMANN (2), BOECKER und v. BÜLOW in einem ausführlichen Bericht die physikalischen, chemischen und biologischen Verhältnisse, die bei der Haffkrankheit eine Rolle spielen, bearbeitet haben, erklärt LENTZ (7), daß die Annahme einer Arsenvergiftung ebensowenig überzeugend sei als die Hypothese von der

Giftspeicherung in Fischen (besonders Aalen) infolge abnormer Fäulnisvorgänge im Haffschlamm. 1927 sind nur noch 19 Fälle und 1928 nur noch 1 Fall zur Beobachtung gekommen, und die Haffkrankheit kann als erloschen gelten. Wir sind nicht imstande, eine Erklärung für ihr epidemiologisches Verhalten abzugeben.

Für die exotischen übertragbaren Krankheiten werden noch mehr Beispiele epidemiologischer Unklarheiten angegeben werden können; darüber im einzelnen zu berichten, würde die Begrenzung des Themas überschreiten. Um nur ein Beispiel anzuführen, sei die Sprue erwähnt. Mitteilungen von ZEISS und POPOW über die Sprue in Rußland zeigen, daß ihre Ätiologie dunkel ist. Es stehen sich die Theorien der Infektiosität und der Avitaminose gegenüber. Die Sprue erscheint besonders im subtropischen Zentralasien, im südöstlichen Kaukasusmassiv, in der Kuraniederung, und ihr Auftreten ist wohl örtlich gebunden, klimatisch aber unabhängig.

Eine interessante epidemiologische Feststellung teilt A. GOTTSTEIN (5) über den Typhus mit. Er weist darauf hin, daß das Absinken der säkulären Typhuskurve bestehen bleibt. Die epidemischen Ausbrüche seien zu erklären durch Ursachen zweiter Ordnung. Daneben gäbe es aber noch Gründe höherer Ordnung, die bisher ungeklärt sind. GOTTSTEIN berechnet nämlich die Typhussterblichkeit in den preußischen Regierungsbezirken im 4jährigen Durchschnitt und bezieht sie durch Indexberechnung auf die Sterbeziffer des ganzen Landes (= 100). Es ergab sich dabei eine „überraschende Gesetzmäßigkeit“: alle Bezirke waren am Absinken gleichmäßig beteiligt, behielten aber ihren Platz in bezug auf die Mortalitätsziffer bei. Diese Verhältnisse gibt die gegenüberstehende Tabelle wieder.

Nach GOTTSTEIN (5) geht aus dieser Kurve hervor, daß bei der Verbreitung des Typhus „Ursachen höherer Ordnung“ eine Rolle spielen müssen. Diese Ursachen haben eine quantitative Überlegenheit gegenüber den Momenten, die für die Entstehung zeitlicher und örtlicher Epidemien eine Erklärung bilden. GOTTSTEIN kann natürlich aus diesen nackten Zahlen nicht feststellen, welcher Art die Ursachen höherer Ordnung sind, er läßt verschiedene Möglichkeiten, wie kulturelle Einflüsse, natürliche Verhältnisse von Boden, Wasser usw. zu. Die Altersverteilung der Typhussterblichkeit weicht von der Gesamtsterblichkeit und der Sterblichkeit der Kinderkrankheiten völlig ab; das gibt GOTTSTEIN Veranlassung, auf die Möglichkeit hinzuweisen, daß der Kindertyphus mit fehlenden oder minimalen Krankheitserscheinungen eventuell als Ursache des Überdauerns und Weiterbestehens des Typhus in Frage käme. Auch WERNER GOTTSTEIN hat die Ansicht geäußert, daß die Klinik des Kindertyphus und die Epidemiologie dieser Seuche in unmittelbarem Zusammenhang ständen. Die in vieler Hinsicht noch ungeklärten Psittakose-Erkrankungen zeigen die Berechtigung des Salzes, daß die Kenntnis des Übertragungsmodus zunächst der wichtigste Ausgangspunkt für die Art der einzuschlagenden Schutzmaßnahmen ist.

Die angeführten Beispiele zeigen, daß es noch eine große Reihe epidemiologischer Unklarheiten gibt, und es ist der weiteren Forschung vorbehalten, daraus Erkenntnisse zu gewinnen, die die öffentliche Gesundheitspflege ihren Maßnahmen zugrunde legen kann.

Man könnte in diesem Zusammenhange noch das Problem der Bakteriophagie erwähnen, besonders wegen der sich daraus ergebenden prinzipiell neuen Fragestellung zu dem Seuchenproblem überhaupt. Nach d'HÉRELLE, dem

Entdecker der Bakteriophagen, handelt es sich dabei um übertragbare Lebewesen und OTTO und MUNTER geben an, daß D'HÉRELLE unter einer Epidemie „eine fortwährende Wiederholung des Kampfes zwischen Bakterien und Bakteriophagen im großen bei dicht zusammenlebenden Individuen“ versteht. Es ist aber noch nicht der Beweis erbracht worden, daß es sich hierbei wirklich um Lebewesen handelt, vielmehr nehmen die meisten Forscher ein von den Bakterien geliefertes Ferment (Lysin) an. OTTO und MUNTER konstatieren zum Schlusse ihrer auf 728 einschlägigen Arbeiten aufgebauten Zusammenstellung lediglich, daß das Phänomen der Bakteriophagie von weittragender Bedeutung sei. Deshalb spielen die diesbezüglichen Ergebnisse der experimentellen Forschung nach dem heutigen Stande für die öffentliche Gesundheitspflege keine Rolle.

Indezzahlen der Typhussterblichkeit der Regierungsbezirke auf die Gesamtsterblichkeit an Typhus des gleichen Jahres in Preußen = 100.
(Aus A. GOTTSTEIN: Klin. Wschr. 1927, Jg 6, Nr 1, 4.)

	1898/1913	1898/1901	1902/1905	1906/1909	1910/1913
Bromberg	172	144	176	187	225 ¹
Danzig	166	161	132	151	174
Marienwerder	166	130	187	172	143
Erfurt	154	141	137	191	152
Trier	153	164	151	149	147
Stettin	149	145	148	156	156
Stralsund	143	149	141	150	131
Arnsberg	129	184 ¹	109	108	114
Königsberg	129	144	146	112	119
Breslau	124	93	146	142	115
Köslin	121	112	121	141	111
Gumbinnen	120	122	129	117	111
Hildesheim	118	109	109	124	132
Magdeburg	113	106	94	124	129
Posen	107	97	105	109	116
Koblenz	104	109	103	92	109
Frankfurt a. O.	101	90	94	104	118
Merseburg	99	87	95	104	111
Münster	94	90	90	83	119 ¹
Liegnitz	94	88	120 ¹	89	81
Aachen	92	84	79	97	107
Düsseldorf	91	109 ¹	87	70	104
Stade	89	65	109	84	92
Kassel	81	76	84	87	81
Potsdam	82	78	74	84	93
Hannover	80	72	84	82	83
Osnabrück	80	78	86	69	86
Lüneburg	80	78	98	77	68
Minden	76	87	87	62	65
Oppeln	72	73	68	76	73
Köln	65	70	61	70	57
Wiesbaden	59	53	70	51	61
Berlin	57	50	53	71	57
Schleswig	55	61	59	41	59
Aurich	39	34	49	51	20

¹ Örtliche Epidemien.

Zusammenfassung.

Die epidemiologische Betrachtungsweise der Seuchenprobleme ist in neuerer Zeit beträchtlich in den Vordergrund gerückt. Sie hat gezeigt, daß eine Berücksichtigung der Lebensvorgänge des Mikro- und Makroorganismus in weitestem Umfang allein den Aufgaben der öffentlichen Gesundheitspflege gerecht zu werden vermag. „Das Ziel der Epidemiologie der Gegenwart muß der Ausbau einer Statik und Kinetik der Seuchenvorgänge sein“, sagt GOTTSTEIN (7) in seiner „Rechnenden Epidemiologie“, in der er erneut in klassischer Form die Notwendigkeit beweist, diesen Wissenschaftszweig der Seuchenlehre einzuverleiben, und die exakten Grundlagen dieses Arbeitsgebietes liefert. Bezüglich der Methoden der Seuchenstatistik im einzelnen muß auf seine Originalarbeit verwiesen werden.

Für die öffentliche Gesundheitspflege ergeben sich aus den verschiedenen hier geschilderten Theorien über Entstehen, Verlauf und Erlöschen von Seuchen folgende allgemeine Richtlinien:

1. Die lokalistische Theorie ist wissenschaftlich nicht haltbar und gibt deshalb in ihrer eigentlichen Form keinen Anlaß zu entsprechenden Maßnahmen.

2. Die Kontakttheorie mit ihren Methoden der Beseitigung der Infektionsquelle, der Absonderung der Kranken bzw. Krankheitsverdächtigen und der Desinfektion bildet auch weiterhin die Grundlage der Seuchenbekämpfung.

3. Die Berücksichtigung von Änderungen der Disposition, der Erregerverhältnisse, der Umwelt führt zu einem vollkommeneren Verständnis des Seuchenablaufs. Danach scheint die Schaffung möglichst günstiger Abwehrverhältnisse des Einzelindividuums in spezifischer und allgemeiner Hinsicht erstrebenswert.

4. Die Lehre von der Variabilität der Krankheitserreger ordnet sich praktisch den Gesetzen der Spezifität unter. Sie bedeutet die Notwendigkeit intensivster bakteriologischer Forschung zum Zwecke der fortlaufenden Anwendung auf das Gebiet der praktischen Seuchenbekämpfung.

5. Die Lehre von der latenten Durchseuchung zeigt die Berechtigung der Isolierungs- und Desinfektionsmaßnahmen; sie ermöglicht unter gewissen Umständen eine bessere Erfassung der Keimstreuer und beweist bei bestimmten Krankheiten den Wert der aktiven Immunisierungsmethoden.

6. Die Anwendung der vererbungswissenschaftlichen Begriffe auf das Seuchenproblem zeigt, daß erfolgreiche Abwehrmaßnahmen sich nur gegen das erscheinungstypische Verhalten der Seuchen richten können.

7. Die Wirksamkeit der Bekämpfungsmaßnahmen wird wesentlich verbessert durch Hebung der sozialen Lage.

8. Es bestehen klimatische Einflüsse auf den Seuchengang. Ungünstige klimatische Einflüsse können nur durch exakte Bekämpfungsmethoden möglichst eingeschränkt werden.

9. Aktive Immunisierung, Serum- und Chemotherapie beeinflussen den Seuchengang der verschiedensten übertragbaren Krankheiten in ganz verschiedenartiger Weise und bilden einen unentbehrlichen Bestandteil der Seuchenbekämpfung.

10. Epidemiologische Unklarheiten bei einer Reihe übertragbarer Krankheiten verlangen Erweiterung der epidemiologischen und bakteriologischen Forschung, angepaßte staatliche und internationale Maßnahmen, sowie die Mitarbeit jedes Einzelnen.

Literatur.

- BANDEL, R.: Alkohol und Infektionskrankheiten. *Z. Med.beamte* **40/49**, Nr 24, 770—775 (1927).
- BASCHEININ, W. A.: Eine neue epidemische Krankheit — das Wasserfieber — im Gouvernement Moskau. *Zbl. Bakter. Orig.* **113**, 435 (1930).
- BERLINER, M.: Der heutige Stand der Blutgruppenforschung. *Med. Klin.* **1928**, Nr 42, 1615—1617.
- BERNSTEIN, F.: Ergebnisse einer biostatistischen zusammenfassenden Betrachtung über die erblichen Blutstrukturen des Menschen. *Klin. Wschr.* **1924**, Nr 33, 1495—1497.
- BRILL: Zur Ätiologie des Schlammfiebers. *Münch. med. Wschr.* **1927**, Nr 36, 1537—1540.
- BÜRGGERS (1): Neuere Forschungen und Erfahrungen auf dem Gebiete der Epidemiologie und ihre Bedeutung für die praktische Seuchenbekämpfung. *Z. Med.beamte* **1927**, Nr 19, 618—632.
- (2): Epidemiologische Fragen. *Münch. med. Wschr.* **1927**, Nr 44, 1876—1877.
- BUSCHKE, A., B. GUMPERT u. E. LANGER: Zur Kenntnis der Epidemiologie der venerischen Krankheiten. *Münch. med. Wschr.* **1927**, Nr 19, 775—781.
- CHEREFEDDIN: Zur Epidemiologie der Pocken. *Dtsch. med. Wschr.* **1925**, Nr 3, 114—115.
- DEGKWITZ, R.: Diphtherieprobleme. *Klin. Wschr.* **1926**, Nr 49, 2289—2295.
- DEICHER, H. u. F. AGULNIK: Über gehäuftes Auftreten ungewöhnlich bösartiger Diphtherie. *Dtsch. med. Wschr.* **1927**, Nr 20, 825—827.
- DUBROWNSKI: Von den Seuchen in Rußland, ihrer Epidemiologie und Bekämpfung in der Gegenwart. *Klin. Wschr.* **1925**, Nr 17, 836—840 u. Nr 18, 887—889.
- ELIASSOW, W.: Zur Epidemiologie der ansteckenden Kinderkrankheiten. *Veröff. Med.verw.* **22**, H. 3, 119—152 (1926).
- ELKELES, G.: Paratyphus, Fleischvergiftung und ihre Beziehungen zueinander. *Erg. Hyg.* **1930 II**, 68—219.
- FALIN: Zur Frage der Vaccination beim Abdominaltyphus. *Zbl. Bakter. Orig.* **116**, 449 (1930).
- FASSEBENDER, CH.: Das epidemiologische Auftreten der Grippe und Encephalitis lethargica in Preußen im Jahre 1920 und die gegenseitigen Beziehungen der beiden Krankheiten. *Veröff. Med.verw.* **13**, H. 8, 565—602 (1921).
- FETSCHER, R.: Der gegenwärtige Stand der Blutgruppenforschung beim Menschen. *Med. Welt* **1928**, Nr 51, 1881—1884.
- FORNET, W.: Ergebnisse und Probleme der Typhusforschung. *Erg. inn. Med.* **11**, 167—218 (1913).
- FRIEDBERGER, E. (1) u. G. MEISSNER: Zur Pathogenese der experimentellen Typhusinfektion der Meerschweinchen. *Klin. Wschr.* **1923**, Nr 10, 449—450.
- (2): Probleme der Epidemiologie, insbesondere des Typus. *Münch. med. Wschr.* **1927**, Nr 5, 180—185.
- (3): Zur Typusepidemie in Hannover. *Med. Klin.* **1927**, Nr 29, 1091—1097.
- (4): Fortschritte und Rückschritte der epidemiologischen Forschung. *Dtsch. med. Wschr.* **1927**, Nr 32, 1334—1336.
- (5): Zur Frage der aktiven Schutzimpfung gegen Diphtherie. *Klin. Wschr.* **1928**, Nr 31, 1461—1464.
- (6): Die theoretischen Grundlagen und „Erfolge“ der Diphtherieschutzimpfung. *Dtsch. med. Wschr.* **1930**, 341—344, 389—393.
- FRIEDEMANN, U. (1): Epidemiologische Fragen im Lichte neuerer Forschung. *Jkurse ärztl. Fortbild* **1926**, H. 10, 13—28.
- (2): Das Diphtherieproblem. *Klin. Wschr.* **1928**, Nr 10, 433—438 u. Nr 11, 481—485.
- (3): Die Bedeutung der latenten Infektionen für die Epidemiologie (theoretische Infektionskettenlehre). *Zbl. Bakter. Orig.* **110**, H. 6/8, 2—30 (1929).
- FREUND, R.: Die Bedeutung der Disposition für Entstehung und Verlauf von Seuchen. — Epidemiologische und experimentelle Beobachtungen gelegentlich einer unter Versuchstieren herrschenden Stallseuche. *Z. Hyg.* **106**, 627—649 (1926).
- Gesundheitswesen (1) des Preußischen Staates im Jahre 1922. *Veröff. Med.verw.* **18**, H. 7, 605 (1924).
- (2) des Preußischen Staates im Jahre 1926. *Veröff. Med.verw.* **25**, H. 6, 651 (1927).
- GILDEMEISTER, E. u. K. HERZBERG: Versuche zur Frage des unsichtbaren Typhusvirus. *Klin. Wschr.* **1927**, Nr 19, 890—892.

- GINS, H. A. (1): Neuere Gesichtspunkte zur Epidemiologie der Pocken. *Z. Hyg.* **103**, 281 bis 293 (1924).
- (2) Epidemiologische Betrachtungen über den Pockenausbruch der Jahre 1916/17 in Preußen. *Veröff. Med.verw.* **29**, H. 7, 343—420 (1925).
- (3): In LENTZ u. GINS, *Handbuch der Pockenbekämpfung*, Berlin 1927. Kapitel: Die Epidemiologie der Pocken.
- GIRARD, G.: *Epidémiologie de la peste pulmonaire à Madagascar.* -Bull. Soc. Path. exot. **20**, 632—759 (1927). Ref. PHILIPP: *Zbl. Bakter.* **91**, Nr 23—24, 540—541 (1928).
- GLASER, W.: Das Schlamm- oder Erntefieber im Bezirksamt Erding im Jahre 1927. *Münch. med. Wschr.* **1928**, Nr 27, 1162—1163.
- GLEITSMANN: Die Seuchen im Seeverkehr. München 1928. PETTENKOFER *Ged.schr.* Bd. 9, Heft 1.
- GOTTSCHLICH, E. (1): In RUBNER, *Handbuch der Hygiene*, Bd. 3, Abt. 1. Leipzig 1913. Kapitel: Allgemeine Epidemiologie, S. 201—303.
- (2): Über Werden und Vergehen von Infektionskrankheiten. *Dtsch. med. Wschr.* **1919**, Nr 22, 593—597.
- (3): Die Variabilität der Mikroorganismen in allgemein-biologischer Hinsicht. *Zbl. Bakter. Orig.* **93**, Beih., 1—22.
- (4): Kommen und Gehen der Epidemien. *Klin. Wschr.* **1928**, Nr 47, Beil., 913—923.
- GOTTSTEIN, A. (1): Die Periodizität der Diphtherie. S. 1—40. Berlin 1903.
- (2): In GROTJAHN u. KAUP, *Handwörterbuch der sozialen Hygiene*, Bd. 1, S. 285—310. Leipzig 1913. („Epidemiologie“.)
- (3): Seuchenprobleme. *Dtsch. med. Wschr.* **1925**, Nr 8, 299—303.
- (4): Epidemiologie und Soziologie der akuten Infektionskrankheiten. In GOTTSTEIN, SCHLOSSMANN, TELEKY, *Handbuch der sozialen Hygiene*, Bd. 5, S. 423—480. Berlin 1925.
- (5): Die Bewegung der akuten Seuchen im letzten Jahrfünft mit besonderer Berücksichtigung des Unterleibstypus. *Klin. Wschr.* **1927**, Nr 1, 1—5.
- (6): Kommen und Gehen der Epidemien. *Klin. Wschr.* **1928**, Nr 47, Beil., 906—913.
- (7): Rechnende Epidemiologie. *Erg. Hyg.* **10**, 189—267 (1929).
- GOTTSTEIN, W.: Die Typhusepidemie 1923/24 in Alfeld a. L. *Klin. Wschr.* **1927**, Nr 17, 743—746.
- GROTJAHN, A.: *Soziale Pathologie*. Berlin 1915.
- GUNDEL, M.: Über das jahreszeitliche Verhalten der Diphtherie in Zusammenhang mit den Erkältungskrankheiten. *Z. Hyg.* **109**, H. 2, 295—304 (1928).
- HABS, H.: Tierseuchen und menschliche Epidemien. *Klin. Wschr.* **1931**, Nr 12, 554 u. Nr 13, 604.
- HAHN, M. (1): Die Typhusepidemie in Hannover im Herbst 1926. *Dtsch. med. Wschr.* **1926**, Nr 49, 2084—2085.
- (2): Mitteilungen zur Typhusepidemie in Hannover. *Med. Klin.* **1927**, Nr 27, 1009—1012.
- HAMBURGER: Über die Entstehung der Diphtheriekrankheit. *Münch. med. Wschr.* **1930**, Nr 25.
- HAYEK, v.: Gesetzmäßigkeiten im Verlauf der Tuberkulose. *Münch. med. Wschr.* **1919**, Nr 46, 1316—1319 u. Nr 47, 1352—1355.
- HESSE, E.: Der Verlauf der Grippeepidemie 1926/27 im Deutschen Reich. *Ärztl. Mschr.* **1927**, Dez.-Heft, 358—366.
- HILLENBERG: Epidemiologische, klinische und serologische Beobachtungen bei Fleckfieber. *Veröff. Med.verw.* **7**, H. 10, 621—662 (1918).
- HIRSCH, A.: *Historisch-geographische Pathologie*. Stuttgart 1881.
- HIRSZFELD, L. u. H., u. H. BROCKMANN (1): Untersuchungen über Vererbung der Disposition bei Infektionskrankheiten, speziell bei Diphtherie. *Klin. Wschr.* **1924**, Nr 29, 1308 bis 1311.
- (2): Krankheitsdisposition und Gruppenzugehörigkeit. *Rassenbiologische Betrachtungen über die verschiedene Empfänglichkeit des Menschen für Krankheitserreger.* *Klin. Wschr.* **1924**, Nr 46, 2084—2087.
- (3): Konstitution und Blutgruppenforschung. Berlin 1928.
- HIS, W.: Seuchenprobleme. *Dtsch. med. Wschr.* **1925**, Nr 8, 299.
- HOLST, P. M.: Epidemiologische Studien über Diphtherie. *Zbl. Bakter. Orig.* **82**, 412—421 (1919).

- HÜBNER, E.: In WEYLS Handbuch der Hygiene, Bd. 8, S. 1—280. Leipzig 1918. Kapitel: Allgemeine Epidemiologie und Immunität.
- HUEPPE, F.: Veränderlichkeit der Krankheitserreger und Änderung der Seuchen. Wien. med. Wschr. **1925**, Nr 17, 992—995.
- JÜRGENS (1): Epidemiologische Beobachtungen über die Hannoversche Typhusepidemie. Med. Klin. **1927**, Nr 27, 1012—1017 u. Nr 28, 1053—1058.
- (2): Über den Ausbau epidemiologischer Typhusforschung. Klin. Wschr. **1928**, Nr 23, 1090—1096.
- KATHE: Das sog. Schlammfieber in den Jahren 1926/27. Zbl. Bakter. Orig. **109**, H. 5/6, 284—310 (1928).
- KESTNER, O.: Der Verdauungskanal und der Schutz des Körpers vor Infektionen. Dtsch. med. Wschr. **1928**, Nr 37, 1536—1537.
- KIMMERLE, A.: Die Grippe in den Jahren 1926/27. Fortschr. Med. **1928**, Nr 5, 101—106.
- KISS, v. u. TEVELI: Blutgruppe und Scharlach. Jb. Kinderheilk. **127**, 110 (1930).
- KISSKALT (1): Das jahreszeitliche Auftreten der Kriegsseuchen. Dtsch. med. Wschr. **1915**, Nr 20, 579—582.
- (2): Das Wandern der Seuchen. Dtsch. med. Wschr. **1923**, Nr 18, 569—571.
- (3): Entstehen und Vergehen von Seuchen. Seuchenbekämpfung **1926**, H. 5/6, 179—188.
- (4): Epidemiologie und Bakteriologie. Münch. med. Wschr. **1927**, Nr 22, 918—921.
- (5): Zur Aufteilung der Diphtherieepidemie des 19. Jahrhunderts in 3 Seuchenzüge. Arch. Hyg. **99**, H. 3/4, 130—135 (1928).
- (6): Periodische Bacillenausscheider und jahreszeitliches Auftreten des Typhus. Zbl. Bakter. Orig. I **115**, 318 (1930).
- KLIGLER: Internat. Malariakongreß Rom 1925. Ref. MÜHLENS, Seuchenbekämpfung **1926**, H. 3/4, 164.
- KLINGER u. SCHOCH: Weitere epidemiologische Untersuchungen über Diphtherie. Z. Hyg. **80**, 33—56 (1915).
- KLOTZ, M.: Zur Epidemiologie der Masern. Klin. Wschr. **1928**, Nr 44, 2116—2118.
- KNORR, M.: Explosiv- und Tardivepidemien. Ein Beitrag zur Frage der Trinkwasser-epidemien. Münch. med. Wschr. **1927**, Nr 46, 1945—1951.
- KOLLE-HETSCH: Die experimentelle Bakteriologie und die Infektionskrankheiten, 6. Aufl. Bd. 2, S. 1057. Berlin-Wien 1922.
- KONRICH: Lokalistische oder kontagionistische Seuchenbetrachtung. Ärztl. Mschr. **1926**, Febr.-Heft, 33—40 u. März-Heft, 74—83.
- KOSCHALE, J.: Malignität der Diphtherie. Klin. Wschr. **1931**, Nr 2, 62.
- KRAHN, H.: Die Epidemiologie von Scharlach und Diphtherie im Freistaat Sachsen in den letzten 50 Jahren. Z. Hyg. **109**, 328—347 (1928).
- KREUSER: Erfahrungen aus der Ruhrepidemie von 1914—20 in den Kreisen Saarbrücken und Saarlouis. Z. Hyg. **99**, 166—185 (1923).
- KRUSE: Über die Veränderlichkeit der Seuchen, insbesondere des Typhus und der Ruhr. Münch. med. Wschr. **1917**, Nr 40, 1309—1311.
- KUHN, PH.: Über das jahreszeitliche Auftreten des Typhus. Zbl. Bakter. Orig. **117**, 31 (1930).
- LADE, O.: Die Säkularkurve der Diphtherie und die BRÜCKNERSCHEN Klimaperioden. Arch. Kinderheilk. **71**, H. 1, 30—40 (1922).
- LANGE, B.: Experimentelle Beiträge zur Frage der Disposition und ihre Bedeutung für Entstehung und Verlauf von Seuchen. Dtsch. med. Wschr. **1925**, Nr 48, 1975—1977.
- LEICHTENTRIT, B.: Klinisches und Epidemiologisches vom PFELFFERSCHEN Influenzabacillus. Zbl. Bakter. Orig. **106**, 176—189.
- LENTZ (1): Beiträge zur Typhusepidemiologie. Veröff. Med.verw. **4**, H. 3, 123—142 (1914).
- (2): Über Auslesekrankheiten. Klin. Wschr. **1924**, Nr 37, 1685—1687.
- (3): Über die Epidemien des Sommers 1925 in Preußen. Klin. Wschr. **1925**, Nr 40, 1924—1929.
- (4): Die amerikanischen Erfahrungen mit der Schutzpockenimpfung. Med. Welt **1927**, Nr 1, 19—23.
- (5): Über FRIEDBERGERS „Probleme der Epidemiologie, insbesondere des Typhus“. Münch. med. Wschr. **1927**, Nr 14, 585—588.
- (6): Zbl. Bakter. Orig. **110**, H. 6/8, 28 (1929). Disk. Mikrobiol. Tagg 1928.
- (7): Rückblick (Haffkrankheit). Veröff. Med.verw. **32**, H. 2 (1930).

- LEWINTHAL, W.: Der Variationsbegriff in der Bakteriologie und seine Bedeutung für die Spezifitätslehre und Epidemiologie. *Klin. Wschr.* **1928**, 145—150.
- LIMPER, F.: Über den Genius epidemicus bei Grippe. *Jb. Kinderheilk.* **103**, 33—40 (1923).
- LOCKEMANN (1): Bericht über die Tätigkeit des staatlichen Hafflaboratoriums in Pillau im Jahre 1925. *Veröff. Med.verw.* **23**, H. 2, 93—147 (1926).
- (2), E. BOECKER u. v. BÜLOW: Dritter Bericht über die Erforschung der Haffkrankheit. *Veröff. Med.verw.* **32**, H. 2 (1930).
- LOGHEM, v. J. (1): Eine vergleichende Untersuchung von Bakterien der Typhus coli-Gruppe. *Zbl. Bakter. Orig.* **I 83**, 401 (1919).
- (2): Änderungen bei Bakterien, aufgefaßt als adaptive und regressive Änderungen während der individuellen Existenz. *Zbl. Bakter. I Orig.* **88**, 257 (1922).
- (3): Die Individualitätstheorie der bakteriellen Veränderlichkeit. *Z. Hyg.* **110**, 382 (1929).
- MANDELBAUM: Epidemiologische und bakterielle Untersuchungen über die pandemische Influenza. *Münch. med. Wschr.* **1918**, Nr 30, 812—814.
- MANTEUFEL, P. (1): Neuere Ergebnisse der Pestepidemiologie. *Seuchenbekämpfung* **1925**, H. 1/2, 33—36.
- (2): In Handbuch der Tropenkrankheiten von C. MENSE, Bd. 4. Leipzig 1926. Kapitel: Die wichtigeren kosmopolitischen Krankheiten in den Tropen.
- MARTINI, E.: Über Provokationsepidemien. *Zbl. Bakter. Orig.* **110**, 245 (1929).
- MASSINI: In Handbuch der inneren Medizin von MOHR-STABHELIN, Bd. 1, Teil 1. Berlin 1925. Kapitel: Influenza, Grippe.
- MATTHIAS, F.: Der Rückgang der Syphilis zum 3. Male im Laufe der Jahrhunderte. *Med. Welt* **1927**, Nr 28, 1001—1003.
- MIRONESCU, TH.: Die Poliomyelitisepidemie in Bukarest im Jahre 1927. *Seuchenbekämpfung* **1928**, H. 3, 169—172.
- MOHRMANN, R.: Die Hannoversche Typhusepidemie im Jahre 1926. *Veröff. Med.verw.* **24**, H. 5, 391—446 (1927).
- MOLDOVAN, J.: Die Familienepidemiologie der Diphtherie. *Seuchenbekämpfung* **1926**, H. 5/6, 188—196.
- MÜLLER, ED.: Die epidemische Kinderlähmung, ihre Ursachen, ihre Verbreitungsweise, ihre Bekämpfung. *Z. ärztl. Fortbildg* **1914**, Nr 7, 201—212.
- MÜLLER, PAUL TH.: Vorlesungen über allgemeine Epidemiologie, S. 194—197. Jena 1914.
- NEUFELD, F. (1): Experimentelle Epidemiologie. Kritischer Bericht über neuere Forschungsergebnisse. *Klin. Wschr.* **1924**, Nr 30, 1345—1351.
- (2): Die Veränderlichkeit der Mikroorganismen in ihrer Bedeutung für die Epidemiologie. *Zbl. Bakter. Orig.* **93**, Beih., 81—94.
- (3): Seuchenprobleme. *Dtsch. med. Wschr.* **1925**, Nr 9, 341—344.
- (4): Fortschritte und Rückschritte der epidemiologischen Forschung. *Dtsch. med. Wschr.* **1927**, Nr 17, 687—690.
- (5): Einige neue Ergebnisse der epidemiologischen Forschung. *Klin. Wschr.* **1929**, Nr 2, 49—55.
- NIKOROW, S. M.: Der gesunde Mensch als Träger der Pestbacillen und seine epidemiologische Rolle. *Seuchenbekämpfung* **1927**, H. 3, 140—145.
- OTTO, R. u. H. MUNTER: In Handbuch der pathologischen Mikroorganismen von KOLLE, KRAUS, UHLENHUTH, Liefg. 12, S. 353—436. 1927. Kapitel: Bakteriophagie.
- PEIPER, KÖNIG, LEMBKE: Bericht über die Grippeepidemie in Preußen im Jahre 1918/19, sowie im Reg.-Bez. Oppeln und im Reg.-Bez. Arnberg. *Veröff. Med.verw.* **10**, H. 6, 417—480 (1920).
- PELLER: Die Malaria und deren Bekämpfung in Palästina. *Zbl. Bakter. Orig.* **116**, 132 (1930).
- PESCH, K.: Das Paratyphusproblem. *Klin. Wschr.* **1931**, Nr 4, 5.
- PETTE: *Zbl. Bakter. Orig.* **110**, H. 6/8, 29 (1929). *Disk. Mikrobiol. Tagg* 1928.
- PEAUNDLER, M.: Über stille Feiung, erläutert am Beispiel der HEINE-MÉDINSchen Krankheit. *Münch. med. Wschr.* **1928**, Nr 1, 45—49.
- PRAUSNITZ, C. (1): Die Grundlagen epidemiologischer Forschung. *Dtsch. med. Wschr.* **1925**, Nr 44, 1807—1809.
- (2): In KRAUS-BRUGSCH, *Spezielle Pathologie und Therapie innerer Krankheiten*, 1927. *Erg.-Bd.*, S. 685—742. Kapitel: Epidemiologie.

- PRAUSNITZ, C. (3): Werden und Vergehen der Epidemien. *Med. Welt* **1927**, Nr 36, 1345 bis 1348 u. Nr 37, 1285—1288.
- (4): Seuchenausbreitung und Seuchenbekämpfung. *Erg. inn. Med.* **11**, 303—323 (1928).
- (5): Einige Probleme der Epidemiologie. *Zbl. Bakter.* **95**, 383 (1929).
- (6): Zur Frage der Ätiologie des Schlammeiebers. *Zbl. Bakter. Orig.* **114**, 239.
- PREIN: Zur Influenzaepidemie 1918. *Z. Hyg.* **90**, 65—126 (1920).
- PRINZING: Zur Statistik der Masern. *Dtsch. med. Wschr.* **1928**, Nr 27, 1133—1134.
- REDEKER: Zur Kriegsepidemiologie der Tuberkulose. *Z. Tbk.* **37**, H. 2, 89—100 (1922).
- REICHE, F.: Die Hamburger Diphtherieepidemie 1909/14. *Z. klin. Med.* **81**, 199—265 (1915).
- REITER, H. (1): Zur Bedeutung der „stummen Infektion“. *Klin. Wschr.* **1928**, Nr 46, 2181 bis 2182.
- (2): Die Bedeutung stummer Infektion und stummer Immunität für die Epidemiologie des Scharlach. *Z. Hyg.* **109**, H. 2, 305—321 (1928).
- (3): Über stumme Typhusinfektion ohne Immunitätsreaktion. *Dtsch. med. Wschr.* **1929**, Nr 12, 477—478.
- RIMPAU, W.: Über das Vorkommen von Schlamm(Ernte-)fieber in Südbayern im Sommer 1926. *Münch. med. Wschr.* **1927**, Nr 22, 921—924.
- ROGERS, L.: Small-pox and climate in England and Wales. *Brit. med. J.* **1928** I, 300—302. Ref. RONTAL, *Zbl. Bakter.* **91**, Nr 23/24, 529 (1928).
- RUDDER, B. DE (1): Epidemiologische Probleme bei Scharlach. *Münch. med. Wschr.* **1927**, Nr 6, 223—228.
- (2): Gesetzmäßigkeiten bei der Scharlach- und Diphtheriedurchseuchung. *Münch. med. Wschr.* **1927**, Nr 32, 1357—1359.
- (3): Das Durchseuchungsproblem bei den Zivilisationsseuchen. *Erg. inn. Med.* **32**, 313—372 (1927).
- (4): „Stenosenwetter.“ *Klin. Wschr.* **1928**, Nr 44, 2094—2098.
- RUSSEL, A. J. H. (1): The epidemiology of cholera. *Indian. J. med. Res.* **13**, Nr 2, 427—439. Ref. MAYSER, *Zbl. Hyg.* **12**, 650 (1926).
- (2): The epidemiology of cholera. *Indian. J. med. Res.* **13**, 637—691 (1926). Ref. MAYSER, *Zbl. Hyg.* **14**, 68 (1927).
- (3) u. E. R. SUNDARAJAN: The epidemiology of cholera. *Indian. J. med. Res.* **14**, 409 449 (1926). Ref. PRINZING, *Zbl. Hyg.* **14**, 880 (1927).
- SALUS: Zur Epidemiologie des Abdominaltyphus. *Med. Klin.* **1930**, Nr 19.
- SCHILLING, C.: Neuere Gesichtspunkte für die Bekämpfung der Malaria, besonders in Italien. *Med. Klin.* **1930**, Nr 46, 1697.
- SCHUBERT, J.: Experimentalversuche zur Epidemiologie. *Münch. med. Wschr.* **1928**, Nr 18, 773—774.
- SCHÜTZ, F. (1): Die Epidemiologie der Masern. Jena 1925.
- (2): Epidemiologie des Scharlachs. *Med. Welt* **1929**, H. 1, 2—4 u. H. 6, 44—45.
- SELIGMANN, E. (1) u. E. PREPER: Die Cerebrospinalmeningitis in Preußen in den Jahren 1923/24. *Veröff. Med.verw.* **20** H. 8, 439—490 (1926).
- (2): Seuchenbekämpfung. Berlin 1928.
- (3) Die Epidemiologie der letzten Diphtheriewelle in Berlin. *Dtsch. med. Wschr.* **1928**, Nr 19, 787—789.
- SELTER: Zur Ätiologie der Haffkrankheit. *Münch. med. Wschr.* **1926**, Nr 17, 681—684.
- SEVERIN: Einige Typhusepidemien in Brasilien. *Münch. med. Wschr.* **1930**, Nr 44, 1855.
- SIEGL, J.: Studien über Schwankungen der Virulenz bei fortgezüchteten Diphtheriestämmen. *Arch. Hyg.* **99**, H. 1, 71—82 (1928).
- SILER, I. F., M. W. HALL u. A. P. HITCHENS: Dengue, its history, epidemiology, mechanism of transmission. *Philippine J. Sci.* **29**, Nr 1/2, 1—304 (1926). Ref. BACH, *Zbl. Hyg.* **13**, 628—630 (1927).
- SOLBRIG, E.: Die Verbreitung des Typhus im Reg.-Bez. Königsberg in den Jahren 1912 bis 1916. *Veröff. Med.verw.* **8**, H. 1, 1—28 (1918).
- SORGE: Die Typhusepidemie 1923/24 in Celle. *Klin. Wschr.* **1924**, Nr 17, 742—743.
- STRAUB, H.: Sind Typhusepidemien ein elementares Naturereignis? *Dtsch. med. Wschr.* **1926**, Nr 45, 1887—1890.

- SUKNEFF, W. W.: Kurzer Überblick über die Epidemiologie der Pest während der letzten 8 Jahre im transbaikalischen endemischen Pestherd. *Zbl. Bakter. Orig.* **102**, H. 6/7, 338—347 (1927).
- TELEKY, L.: Zur Epidemiologie der Tuberkulose. *Münch. med. Wschr.* **1919**, Nr 15, 400 bis 403.
- THIELE, H.: Über das Diphtherievorkommen in Deutschland während der letzten 25 Jahre und über den Einfluß der Serumbehandlung. *Vjschr. gerichtl. Med.* **62**, III. F., 86—130 (1921).
- THOMSEN, O.: Neuere epidemiologische Untersuchungen über Meningokokkeninfektion. *Seuchenbekämpfung* **1925**, H. 1/2, 10—20.
- UHLENHUT, P.: Die Epidemiologie der Weilschen Krankheit mit besonderer Berücksichtigung der Wasserinfektion. *Münch. med. Wschr.* **1930**, Nr 48/49, 2047—2098.
- Universitätsgruppe Königsberg: Bericht über ihre Untersuchungen betreffend die Haffkrankheit. *Dtsch. med. Wschr.* **1926**, Nr 8, 314—316.
- VELDEN, R. v. D.: Die Berliner Grippeepidemie. *Dtsch. med. Wschr.* **1929**, Nr 4, 152—157 u. Nr 5, 198—199.
- VOIGT, L.: Zur Kenntnis der Epidemiologie der venerischen Krankheiten. *Münch. med. Wschr.* **1927**, Nr 25, 1062—1063.
- Vorläufiger Bericht: Die Typhusepidemie in Hannover 1926. *Klin. Wschr.* **1926**, Nr 51, 2412 bis 2414. (Staatl. Unters. Komm. Hannover 1926.)
- WEISSEILER: Ein Beitrag zur Ätiologie des Abdominaltyphus. *Krkh.forschg* **8**, H. 1, 73 (1930).
- WERNSTEDT, W.: Epidemiologische Studien über die 2. große Poliomyelitisepidemie 1911/13 in Schweden. *Erg. inn. Med.* **26**, 248—350 (1924).
- WIEDEL: Bericht über eine von der Hygiene-Sektion des Völkerbundes veranstaltete Austauschreise zum Studium der Hygiene Italiens. *Reichsgesetzbl.* **1930**, 184—191.
- WILLER, H.: Der Typhus in Deutschland im Jahre 1925. *Würzburg. Abh.* **4**, N. F., H. 11, 377—412. Leipzig 1928.
- WOLTER, F. (1): Die Hauptgrundsätze der epidemiologischen Typhus- und Choleraforschung. München 1910.
- (2): Die Aufgaben und Ziele der epidemiologischen Forschung. Hamburg 1925.
- (3): Wandlungen in der Auffassung von den Entstehungsursachen der epidemischen Krankheiten und Neuorganisationen auf dem Gebiete der Seuchenforschung. *Münch. med. Wschr.* **1925**, Nr 33, 1380—1382.
- (4): Das Auftreten der Haffkrankheit. München 1926.
- (5): Die Grundlagen der beiden Hauptrichtungen in der epidemiologischen Forschung. München 1926.
- (6): Sind Typhusepidemien ein elementares Naturereignis oder ein Spiel des Zufalls? *Dtsch. med. Wschr.* **1927**, Nr 4, 135—138.
- (7): Die Hauptgrundsätze der epidemiologischen Typhusforschung in ihrer Bedeutung für die Ätiologie und Verhütung der Epidemien. *Münch. med. Wschr.* **1927**, Nr 27, 1138—1140.
- (8): Das Auftreten des Schlammfiebers im Jahre 1926. *Med. Welt* **1927**, Nr 46, 1689 bis 1691 u. Nr 47, 1732—1734.
- (9): Fortschritte oder Rückschritte der epidemiologischen Forschung. *Dtsch. med. Wschr.* **1927**, Nr 26, 1088—1090.
- (10): Neuere Forschungen und Erfahrungen auf dem Gebiete der Epidemiologie und ihre Bedeutung für die praktische Seuchenbekämpfung. *Z. Med.beamte* **1928**, Nr 4, 76—84.
- WOLFF, G.: Zur Epidemiologie der jüngsten Scharlach- und Diphtherieerkrankungen. *Klin. Wschr.* **1928**, Nr 31, 1477—1481.
- ZEISS, H. u. P. POPOW: Die Sprue in Rußland. *Seuchenbekämpfung* **1928**, H. 4, 225—232.
- ZIEMANN, H.: In *Handbuch der Tropenkrankheiten* von C. MENSE, Bd. 3, S. 115—140. 1924. Kapitel: Malaria.
- ZLOCISTI, TH.: Zur Epidemiologie des Fleckfiebers. *Z. Hyg.* **89**, 387—415 (1919).

VIII. Die Psittacosis (Papageienkrankheit) mit besonderer Berücksichtigung der Pandemie des Jahres 1929/30.

Von

GERHARD ELKELES-Berlin, Charlottenburg-Westend

und

ENRIQUE BARROS-Córdoba, Argentinien.

Mit 30 Abbildungen.

Inhalt.

	Seite
Erklärung.	530
I. Einführung	530
II. Geschichte	531
A. Die Geschichte der Psittacosis bis zur letzten Pandemie (1879—1929) . .	531
B. Die Geschichte der letzten Psittacosispandemie 1929/30	539
Vorbericht	539
Entstehung und Ausbreitung der Epidemie in Argentinien	540
Stadt und Provinz Córdoba S. 540. — Tucumán S. 541. — Buenos Aires S. 542.	
Entstehung der Epidemie in Deutschland	542
Ausbreitung der Epidemie in den einzelnen Ländern	546
Deutschland S. 546. — Österreich S. 548. — England S. 548. — Vereinigte Staaten von Nordamerika S. 549. — Frankreich S. 550. — Italien S. 551. — Schweiz S. 551. — Tschechoslowakei S. 551. — Niederlande S. 551. — Dänemark S. 551. — Schweden S. 551. — Polen S. 552. — Algier S. 552. — Ägypten S. 552. — Hawai-Inseln S. 552. — Canada S. 552. — Weitere Länder S. 552.	
III. Ursprung und Ursachen der Pandemie von 1929—30	552
IV. Bedeutung der Psittacosis	557
V. Epidemiologie	559
Die Psittacosis als Tierseuche S. 559. — Bedeutung des Wechsels der Lebensbedingungen S. 559. — Ort der Infektion S. 559. — Virusträger S. 560. — Wege der Übertragung S. 562. — Parasiten als Überträger S. 563. — Bedeutung der Vogelhandlungen für die Ausbreitung S. 563. — Empfänglichkeit im Tierreich S. 564. — Empfänglichkeit beim Menschen, Bedeutung von Alter S. 566, Geschlecht S. 568 und Beruf S. 568. — Übertragung der Psittacosis von Mensch zu Mensch S. 570.	
Anhang: Immunität	571
VI. Die Psittacosis der Papageien	572
A. Klinik	572
B. Pathologische Anatomie (einschließlich anderer Experimentaltiere)	574
Ergebnisse der Hygiene. XII.	34

	Seite
VII. Die Psittacosis des Menschen	583
A. Klinik	583
Allgemeines S. 583. — Spezielle Symptomatologie S. 584. — Diagnose und Differentialdiagnose S. 594.	
Anhang: Spezifische Diagnostik und Therapie	596
B. Pathologische Anatomie	597
VIII. Ätiologie	600
A. Ältere Befunde	601
1. Befunde allgemeiner Art	601
2. Der NOCARDsche Bacillus	601
3. Die Streptokokkenlehre von FINKLER und SELTER	603
B. Neue Befunde	604
1. Das filtrierbare Virus	604
Impferfolge mit Material menschlicher Herkunft S. 605. — Impferfolge mit Material tierischer Herkunft S. 606. — Die zur experimentellen Infektion benutzten Tierarten. Die Empfänglichkeit der Tiere und Besonderheiten des Impfverlaufes S. 608. — Kontrollimpfungen S. 609. — Konservierung und Resistenz des Virus S. 610. — Die Natur des Erregers S. 611. — 1. Die COLESSchen Körperchen S. 611. — 2. Die LEVINTHALschen Mikrobakterien S. 612. — 3. Die LILLIESchen rickettsiaartigen Gebilde S. 612. — 4. Die EIGLERSchen und ELKELES-SCHNEIDERSchen kokkoiden Stäbchen S. 614.	
2. Das Dresdner Stäbchen (SÜPFLE-REINECK-HOFMANN)	617
C. Besprechung der Ergebnisse	619
IX. Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse und die daraus folgenden Aufgaben und Wege der Bekämpfung	622
Zusammenfassung der Ergebnisse S. 622. — Bekämpfung der Transportschäden S. 624. — Kontrolle des Papageienhandels S. 625. — Schaffung gesetzlicher Unterlagen S. 625. — Anzeigepflicht S. 625. — Einfuhrsperre S. 626. — Ablehnung der Quarantäne S. 626. — Notwendigkeit internationaler Zusammenarbeit S. 627. — Ausfuhrverbot S. 627. — Zusammenstellung der bekanntgewordenen Laboratoriumsinfektionen S. 627. — Vorschriften für das experimentelle Arbeiten mit Psittacosis S. 628. — Information der Presse und Warnung der Bevölkerung S. 629.	
Literatur	633

Erklärung.

Unter Psittacosis versteht man eine unter Papageien ansteckende Krankheit, die von diesen Tieren auch auf den Menschen übertragen werden kann, in der Regel jedoch von den befallenen Menschen nicht auf weitere Personen übergeht. Da aber die Papageien als Haustiere gehalten werden, so tritt die Krankheit, von *dieser* Infektionsquelle ausgehend, oft — mehr oder weniger gleichzeitig — bei *mehreren* Personen innerhalb eines Haushaltes auf. Der Name ist abgeleitet von *ψιττακος* (Psittacus) = Papagei und wurde zuerst von MORANGE (1895) gebraucht. Von demselben Stamm ist das deutsche Wort „Sittich“ gebildet. „Papageienkrankheit“ als medizinischer Fachausdruck soll nicht so sehr eine Krankheit der Papageien kennzeichnen, als vielmehr jene eigentümliche Krankheit des *Menschen*, die auf Kontakt mit Papageien zurückzuführen ist.

I. Einführung.

Die Psittacosis, eine Krankheit, die für die jetzige medizinische Generation fast unbekannt war, hat seit Ende des Jahres 1929 die öffentliche Meinung

aller Länder lebhaft beschäftigt und das Erscheinen einer umfangreichen kasuistischen und experimentellen Literatur ausgelöst. Die Veranlassung dazu gab eine im Jahre 1929 zuerst in Argentinien bemerkte Epidemie, die an die 20 Länder befiel und schon in den ersten Monaten des Jahres 1930 überall ihr Ende fand. Diese Epidemie hat zu einer Berichtigung unserer bisherigen Vorstellungen über die Krankheitsursache geführt, und ihre pandemische, an Umfang alle früheren Epidemien übertreffende Ausbreitung hat uns die Krankheit gründlich kennen gelehrt und hat die Einführung von Schutzmaßnahmen veranlaßt, die, wie zu hoffen ist, für die Zukunft ähnliche Ausbrüche verhindern werden. Da es geraume Zeit dauerte, bis der Charakter der Krankheit erkannt wurde und die ärztliche und nichtärztliche Öffentlichkeit an die ihr zunächst phantastisch klingenden Nachrichten über die Papageienkrankheit glaubte, ging kostbare Zeit für eine wirksame Bekämpfung und kostbares Material für die experimentelle Erforschung der Krankheit verloren.

Das Vorliegen einer ausgedehnten Psittacosisepidemie in Argentinien wurde von E. BARROS aufgedeckt. Die europäische Öffentlichkeit erfuhr von Psittacosisfällen zuerst durch Notizen der Berliner Tagespresse über die von F. MEYER und GRUNWALD diagnostizierten Erkrankungen in einer Berliner Familie. Die epidemiologischen Zusammenhänge, das Entstehen einer Psittacosisepidemie und -pandemie wurden von G. ELKELES erkannt und mitgeteilt. Einzelfälle waren schon vorher in England, Deutschland und Österreich beobachtet und in England auch mitgeteilt worden. (Näheres siehe Kap. II.)

II. Geschichte.

A. Die Geschichte der Psittacosis bis zur letzten Pandemie (1879—1929).

Die erste fachwissenschaftliche Erwähnung einer als Psittacosis zu deutenden, von „exotischen Vögeln“ ausgehenden „typhösen Pneumonie“ findet sich bei RITTER in Uster (Kanton Zürich, Schweiz). Im Hause der Angehörigen des Dr. RITTER erkrankten 5 Personen (seine beiden Brüder, seine Schwägerin, die Magd, ein Handwerker) in der Zeit vom 13. 3. 1879 abends bis 18. 3. früh, zwei weitere Personen ambulant am 27. und 29. 3. Daß es sich bei den exotischen Vögeln um *Papageien* gehandelt hat, ergibt sich aus einer Mitteilung von OST. Die Krankheit stellte eine Allgemeininfektion „mit übereinstimmender Lokalisation in Lungen und Milz“ dar. Das klinische Bild glich dem der später als Psittacosis bezeichneten Erkrankung. In 3 Fällen kam es „in der ersten Woche, wo außer Fieber und Milztumor nichts nachweisbar war, zu stürmischen, teilweise gewalttätigen, anhaltenden Fieberdelirien, denen Depressionserscheinungen verschiedener Art“ folgten. 3 Personen starben. RITTER glaubt mit Bestimmtheit Kontagiosität von Mensch zu Mensch ablehnen zu können und gibt als *gemeinsame Infektionsquelle* ein Bürozimmer an, „in dem seit ein paar Jahren exotische Vögel gehalten wurden“ und in dem am 21. 2. *frisch aus Hamburg eingetroffene Papageien* zugesetzt wurden.

OST bemerkt zwar kritisch, RITTER hätte „wenig Positives für seine Ansicht, daß die exotischen Vögel die Träger des pneumonischen Infektionsstoffes gewesen waren, beizubringen vermocht“, bezeichnete es aber seinerseits als „höchst

auffallend, bei einer Pneumoniehausepidemie in Bern auch wieder exotische Vögel angetroffen“ zu haben. In der Zeit vom 11. 11. bis 4. 12. 1882 erkrankten die 4 Personen des Haushalts St. in Bern (Ehepaar, Sohn, Dienstmagd) an Pneumonie; das Ehepaar starb. Die Familie hielt sich „etwa ein Dutzend exotischer Vögel“. 14 Tage vor der ersten Erkrankung war eine *neue Sendung von London* angekommen, und zwei Tiere waren verendet.

Im gleichen Jahre und später, 1886, beobachtete E. WAGNER ([1], S. 192, 213 und 214; [2], S. 412) Fälle von „Pneumotyphus“ in einer Leipziger „Handlung von exotischen Tieren (Affen, Papageien usw.)“. Er führt die Erkrankungen hauptsächlich auf einen kranken Hund zurück, erwähnt aber ([2], S. 413) auch die Möglichkeit, daß es sich um „Papageienpneumonien (Fälle von RITTER, OST, E. WOLFF¹)“ gehandelt hat. Es kämen in diesem Falle 8 Erkrankungen an Psittacosis in Frage (Dienstmädchen H., Geschäftsmädchen B., Dienstmädchen N., die Herrin des Mädchens: Frau H.-E., der Arzt Dr. T., Markthelfer La, Kommis Th., Markthelfer Mü.). Dazu kommen zwei weitere Fälle: das Ehepaar Pekasi, das nach WAGNER „auf der Messe eine Schaubude mit toten naturgeschichtlichen Gegenständen hatte“, das aber nach FINKLERS Mitteilung „auf dem Jahrmarkt ein Naturalienkabinet hielt und mit Papageien und Affen zu tun hatte“.

FINKLER selbst beobachtete im Winter 1887/88 eine Hausepidemie in einer Familie in Bonn, „in der Papageien im Zimmer gehalten“ wurden und bei der daher an einen Zusammenhang zu denken wäre. Es erkrankten eine Mutter, ihr Sohn, die diese beiden betreuende Dame, eine pflegende Krankenschwester, ein Krankenbruder und der diesen letzten besuchende Pfarrer unter den Zeichen einer *eigenartigen, sputumlosen „Pneumonia pseudotyphosa“*. BARDENHEUER, der die meisten dieser Kranken behandelte, hatte über die Fälle schon vorher in einer „Sitzung der niederrheinischen Gesellschaft“ (FINKLER) berichtet. In der Diskussion zu FINKLERS Vortrag erinnert v. JÜRGENSEN daran, daß er „schon vor 10—12 Jahren zwei derartige Fälle gesehen und veröffentlicht“ hätte.

Allgemein bekannt wurde die Krankheit durch die große Epidemie, die 1892 in Paris ausbrach und in der Bevölkerung eine ähnliche Erregung hervorrief wie die des Jahres 1929—30. Zwei Pariser Kaufleute, Marion und Dubois, hatten im Dezember 1891 500 Papageien in Südamerika erworben, brachten aber nur 200 der Tiere am 3. 2. 92 lebend bis Paris, der Rest war auf der Reise verendet. In Paris teilten Marion und Dubois die Tiere unter sich und brachten sie an zwei getrennten Stellen der Stadt unter. In den Häusern, in denen die Tiere Unterkunft fanden, traten bald zahlreiche schwere Erkrankungen und Todesfälle auf. Auch unter den Tieren setzte sich das Sterben, das auf dem Schiffe begonnen hatte, fort. Trotzdem wurden viele Tiere an Einzelpersonen weiterverkauft, in deren Haushalten bald danach dieselben schweren Erkrankungen auftraten. Der Verlauf im einzelnen ist aus der folgenden Tabelle 1 zu ersehen.

¹ Gemeint ist M. WOLFF. Diese, wie die ebenfalls viel zitierte Arbeit von C. J. EBERTH handelt jedoch nur von einer „weitverbreiteten tierischen Mykose“ der Papageien ohne jede Beziehung zu menschlichen Erkrankungen. Es bleibt daher zunächst offen, ob es sich bei dem einen von EBERTH und bei den 12 von WOLFF untersuchten Papageien (Graupapagei, *Psittacus erithacus*, Jaco) um die echte Psittacosis gehandelt hat (s. auch S. 601).

Tabelle 1. Pariser Psittacosisepidemie von 1892.

Papageien	Teil I		Teil II
	Marion		Dubois
Eigentümer			
Ort	1. Unterbringung	2. Unterbringung	Rue Roquette
	Rue Dutot	Rue Régnier	
Zahl der Hauserkrankungen bei Marion und Dubois	12	3	11
Zahl der Erkrankungen in Haushaltungen, die Papageien bezogen.	—	11	12
Gesamtzahl 49	Todesfälle 16		Letalität 33%

Nach den von DUJARDIN-BEAUMETZ mit großer Sorgfalt angestellten Erhebungen hatte sich überall, wohin kranke Papageien aus den Beständen von Marion und Dubois gelangten, nach kurzer Frist das gleiche schwere Krankheitsbild unter den Menschen eingestellt, und diese Erkrankungen traten dabei oft völlig gleichzeitig oder ganz kurz nacheinander auf.

Trotz des uns heute offensichtlich erscheinenden Zusammenhangs der menschlichen Erkrankungen mit den kranken Papageien scheuten sich aber die damaligen Gutachter, dies anzuerkennen: DUJARDIN-BEAUMETZ und GASTOU sprachen sich gegen einen Zusammenhang aus, nach GASTOU kamen die Papageien höchstens als Überträger eines humanen Infektionsstoffes in Frage. PETER trat als erster für die direkte Ansteckung durch die erkrankten Papageien ein, und DUJARDIN-BEAUMETZ schloß sich nach gründlichem Studium der epidemiologischen Ausbreitungsweise (s. o.) unter Aufgabe seines früheren Standpunktes der Ansicht von PETER nunmehr an (1893).

Inzwischen waren nämlich im Januar 1893 weitere Herde von Psittacosis in Paris aufgetreten (7 Erkrankungen mit 5 Todesfällen), die in überzeugender Weise auf die Ansteckung durch direkten Kontakt mit den Tieren hindeuteten (Einzelheiten siehe bei DUBIEF und LEICHTENSTERN). Auch in den folgenden Jahren 1894—96 ereigneten sich noch weitere Fälle in Paris (14 Erkrankungen mit 3 Todesfällen). MORANGE gab der Krankheit den Namen „Psittacosis“.

Hatte FINKLER auf der *Suche nach dem Erreger* bei der von ihm beschriebenen Epidemie (1888) besonderes Gewicht auf seine Streptokokkenbefunde gelegt, so beschrieben bei den Pariser Fällen zunächst verschiedene Autoren andere bakterielle Befunde: NETTER den Diplococcus pneumoniae und Friedländerbacillen, GASTOU den Mäuse-Septicämiebacillen ähnliche Stäbchen, RENDU und TRIBOULET Pneumo- und Staphylokokken, HALLÉ Colibacillen und Pneumokokken, SOTTAS Pneumo- und Streptokokken, WEINBERG Pneumo- und Staphylokokken. Auch Tierversuche verschiedener Art wurden von GASTOU, RENDU und TRIBOULET, HALLÉ angestellt. Aber alle mikroskopischen und kulturellen Untersuchungen zeitigten nur Erreger, die von menschlichen Erkrankungen anderer Art her wohlbekannt waren und wenig geeignet erschienen, ein so besonderes Krankheitsbild wie das der Psittacosis zu erklären.

Einen Wendepunkt brachte die *Entdeckung* NOCARDs, die in das Jahr 1893 fällt. NOCARD, der lebender Papageien aus den Beständen von Marion und

Dubois nicht mehr habhaft werden konnte, war es nach manchen vergeblichen Bemühungen gelungen, Flügel aufzutreiben, die den auf dem Schiff zugrundegegangenen Papageien abgenommen worden waren. (Marion und Dubois hatten, um ihren Verlust zu mindern, den verendeten Tieren, bevor sie sie über Bord warfen, wenigstens die Flügel abgenommen, um sie zu Gelde zu machen.) Im Mark der Humeri mehrerer Flügel fand nun NOCARD einen Bacillus, der nach der heutigen Namengebung in die Gruppe der Paratyphus Breslau- oder, nach anderer Benennung, der Salmonella Aertrycke-Bacillen gehört. Diese Entdeckung rief großes Aufsehen hervor. Schien sie doch — nebst den weiteren von NOCARD festgestellten Eigenschaften seiner Bacillen — am besten die Bösartigkeit und das eigenartige Bild der Krankheit beim Menschen zu erklären.

„Unisono“, so schreibt der kritische LEICHTENSTERN bereits 1899, „und ohne jeden Widerspruch wurde nun, noch ehe man den NOCARDSchen Bacillus beim psittacosiskranken Menschen gefunden hatte, die Parole ausgegeben: die Psittacosis der Papageien und des Menschen ist eine *spezifische* durch den NOCARDSchen Bacillus hervorgerufene Infektionskrankheit. Rückschließend erklärte man die Psittacosisepidemie 1892 und 1893 in Paris hervorgerufen durch den NOCARDSchen Bacillus. Es war das ein Verstoß gegen die Regeln der naturwissenschaftlichen Beweisführung.“

Auf Grund dieser Befunde NOCARDS und eines bestätigenden Befundes SICARDS (1897) blieb es die allgemeine Ansicht der Ärzte, daß die Psittacosis eine durch den NOCARDSchen Bacillus hervorgerufene paratyphöse Krankheit sei. Gefunden wurde aber der Bacillus bei Menschen auch späterhin niemals, obwohl seit NOCARDS Entdeckung in fast allen als Psittacosis erkannten Fällen zum Teil mit größter Gründlichkeit und Vollständigkeit danach gesucht wurde. Die einzige Ausnahme bildete ein Befund von GILBERT und FOURNIER. Diese Autoren züchteten 1896 aus dem Herzblut einer an Psittacosis gestorbenen Frau ein Stäbchen, das sie als NOCARDSchen Bacillus identifizierten. Damit war der NOCARDSchen Lehre wieder ein Stützpunkt gewonnen worden. Ein anderer, 1908 von DREVES erhobener Paratyphusbefund beim Menschen (s. S. 535/536) ist zu kurz mitgeteilt, um für die vorliegende Frage ausreichend verwertbar zu sein.

Gleichzeitig mit der Epidemie in Paris, im September 1892, ereignete sich eine von FRIEDRICH beschriebene Endemie im Postgebäude von *Dühringshof* bei Landsberg a. W. Von einem, 10 Wellensittiche enthaltenden Käfige, der mehrere Tage in der Packkammer stand und in dem ein Tier verendete, gingen 8 Fälle von Psittacosis aus.

Wenige Jahre nach dem Ausbruch der Epidemie in Paris wurden auch in *Italien* Psittacosisfälle beobachtet. Im Oktober 1894 erkrankte eine fünfköpfige Familie in *Florenz*; 3 Personen starben (PALAMIDESI). Weitere Fälle ereigneten sich in dem benachbarten *Prato* Anfang 1895. Alle Erkrankungen traten in unmittelbarem Anschluß an das Verbringen frisch importierter Papageien in menschliche Wohnungen auf. Im Februar 1896 ereignete sich wieder ein Fall in *Florenz* (PIERACCINI, MALENCHINI, BANTI). Im Jahre 1897 traten Fälle in *Genua* auf (MARAGLIANO); zwei frisch angekommene Papageien lösten zwei Familienerkrankungen mit 14 Fällen aus, von denen 8 tödlich verliefen. Anschließend sollen nach HUTCHISON, ROWLANDS und LEVY SIMPSON auch wieder in *Florenz* und später in *Udine*, und nach VOLTERRA 1901 bei *Ancona* Fälle aufgetreten sein.

Auch in *Frankreich* folgten der großen Epidemie weitere Nachzüge. 1897 ereignete sich eine von SICARD beschriebene Familienepidemie in *Vassy* (Champagne), 1898 eine von NICOLLE beschriebene Epidemie in *Bernay* (Normandie), die nach LEICHTENSTERN von einem seit 14 Tagen im Hause befindlichen Papagei ausging und von 8 Personen des Haushalts 7 erfaßte und 4 davon hinraffte.

Um dieselbe Zeit finden wir die Psittacosis auch in *Deutschland*. Im Dezember 1896 wurde eine aus 4 Personen bestehende Familie Sch. in *Stettin* durch einen 14 Tage vorher aus Brasilien frisch bezogenen, kranken Papagei angesteckt. Die Fälle wurden von HAEDKE veröffentlicht, und wir selbst besitzen einen eingehenden, erschütternden Bericht der einzigen Überlebenden, den sie uns, angeregt durch die Zeitungsnachrichten über die letzte Epidemie, zugesandt hat.

Die drei Hausepidemien, die sich im Januar und Dezember 1898 in *Köln* ereigneten, sind in mustergültiger und fesselnder Weise von LEICHTENSTERN beschrieben worden. Da schon in mehreren der obigen Beispiele epidemiologische Einzelheiten berichtet wurden und die Kölner Fälle, mit Ausnahme der dritten Epidemie, sich in ihrer klassischen Form dem epidemiologisch und klinisch so einheitlichen und eigenartigen Bilde der früher genannten Fälle anschließen, möchten wir auf Einzelheiten dieser Epidemie nicht eingehen, können aber nur dringend empfehlen, sie bei LEICHTENSTERN S. 271 f. nachzulesen. Hervorgehoben sei, daß in der dritten Epidemie (Bismarckstraße 90) nach LEICHTENSTERN „Kontagiosität, d. h. Übertragung von Person zu Person, sicher bewiesen“ ist¹. Bei dieser Epidemie ist es aber nicht nur nicht erwiesen, sondern nicht einmal wahrscheinlich, daß die Erstansteckung von einem der gesunden Graupapageien ausgegangen ist. Auch das klinische Bild der Pneumonien (von Anfang an reichlich Sputum) ist nicht das übliche. Nach LEICHTENSTERNs eigener Ansicht liegt daher hier eine jener *ansteckenden Hausepidemien von Pneumonie* vor, die nach seinen überzeugenden Darlegungen auch *ohne Zusammenhang mit Papageien* vorkommen.

Im gleichen Jahre 1898, wurden auch aus *Berlin* Psittacosisfälle berichtet. Ausgehend von einer durch den „Verein Berliner Vogelzüchter und -Liebhaber“ veranstalteten Ausstellung sollen 6—8 schwere menschliche Erkrankungen erfolgt sein, die als Psittacosis gedeutet wurden. Ausführlich berichtet hat darüber nur eine Berliner Tageszeitung („Die Post“), wissenschaftlich ausreichende Unterlagen fehlen.

1899 ereignete sich eine Hausepidemie in *Krefeld*. Für die Erkrankungen (11 Fälle) wurden Sittiche und Finken verantwortlich gemacht, die in dem Wintergarten eines Hotels gehalten wurden. Die Sittiche sollen bereits vor mehreren Monaten erworben worden sein (!). Nach LEICHTENSTERN handelt es sich auch in diesem Falle um eine ansteckende Pneumonieform ohne Zusammenhang mit den genannten Tieren. Aus den folgenden Jahren liegen spärliche Mitteilungen über Psittacosisfälle vor. 1904 zeigte sich ein einschlägiger Fall in *Brasilien*, den SOUZA mitteilte (Mon.-Ber. Völkerbd.), drei Fälle in *New Hampshire* (Vereinigte Staaten), mitgeteilt von VICKERY und RICHARDSON.

Im Jahre 1908 berichtete DREVES über die unter dem Bilde einer Influenza oder Pneumonie einhergehende Krankheit eines Pastors S. in E. Der Pastor hatte zu Weihnachten einen kranken Papagei in sein Haus genommen und

¹ Auch in der zweiten Epidemie, die 8 Personen umfaßte, ist in einem Falle Ansteckung einer Krankenpflegerin durch eine Patientin anzunehmen (S. 288).

erkrankte am 20. 1. 08. Das Tier verendete am 6. 2. Bei der Sektion des Tieres im Medizinaluntersuchungsamt in *Hannover* fand sich eine Verwachsung der Darmschlingen untereinander und mit dem Bauchfell. Aus dem dünnflüssigen Darminhalt wuchsen Paratyphusbacillen, die mit den bei dem Patienten selbst (offenbar später — eine Angabe darüber fehlt) gefundenen Paratyphusbacillen identisch erschienen. Weitere Nachforschungen ergaben, daß die Verkäuferin der Vogelhandlung, aus der der Papagei stammte, Paratyphusbacillenträgerin war. DREVES sieht die Fälle als eine Kette von Paratyphuserkrankungen an. Wenn diese Ansicht richtig ist, würde der sehr seltene Fall der intravitalen Kontaktinfektion eines Menschen durch ein paratyphös-enteritisches Tier vorliegen. Da aber das Krankheitsbild des Pastors S., wenigstens im Anfang, das einer Pneumonie war, könnte auch der Fall einer Mischinfektion von Psittacosis und Paratyphus vorgelegen haben, wie er früher bereits von GILBERT und FOURNIER als einmaliges Vorkommnis beobachtet worden war. Eine Entscheidung darüber ist heute nicht mehr möglich.

Während der größte Teil der Psittacosisfälle in die *Wintermonate* fällt, ergreift die Epidemie von *Zülpich* (Rheinland) 26 Personen im *Frühsummer* 1909. Sie ist in allen Einzelheiten aufs sorgfältigste von BACHEM, SELTER und FINKLER beschrieben worden, und die von BACHEM dargestellten epidemiologischen und klinischen Tatsachen weisen ebenso zwingend auf die Diagnose Psittacosis hin, wie das z. B. bei der oben geschilderten Pariser Epidemie der Fall ist. Ein in Zülpich wohnendes Ehepaar wurde etwa zwei Wochen nach dem Ankauf eines Wellensittichpärchens unter allen Zeichen der sog. atypischen Pneumonie krank. Der Ehemann starb. Durch Ansteckung in dem Hause erkrankten weitere 24 Personen, die teils zur Pflege, teils zu Besuch in das Haus gekommen waren. Ja, eine Anzahl von Personen, die beim Tode des Ehemannes zu der Leichenfeier ins Haus gekommen waren und weder mit der Leiche, noch mit dem Sterbezimmer in Berührung kamen, aber das Papageienzimmer passieren oder sich in ihm aufhalten mußten, erkrankten in gleicher Weise, nachdem sie in ihre zum Teil auswärtigen Wohnungen zurückgekehrt waren. Nur solche Personen, die sich kürzere oder längere Zeit im Papageienzimmer aufgehalten hatten, erkrankten. Niemand erkrankte, der *nicht* im Papageienzimmer gewesen war. Von fünf Krankenschwestern, die in dem Zülpicher Hause gepflegt hatten, erkrankten drei, die nachweislich das Papageienzimmer betreten hatten; die andern beiden, die es nicht betreten, sondern zufällig einen anderen Eingang in das Krankenzimmer benutzt hatten, erkrankten nicht. Drei Krankenschwestern, die drei Angesteckte in einem anderen Haushalt gepflegt hatten, erkrankten nicht. In den vielen Haushalten, in die die infizierten Besucher und Leidtragenden zurückgekehrt waren, wurden andere Personen nicht angesteckt.

Epidemiologisch ist interessant, daß die beiden Wellensittiche nicht sichtbar krank waren. Ätiologisch hielten FINKLER und SELTER die von letzterem aus kranken Menschen und den beiden Wellensittichen isolierten Streptokokken für die Krankheitserreger. Für die Erregernatur des NOCARD'Schen Bacillus ergab sich bei den vielen Untersuchungen in keinem Falle ein Anhaltspunkt.

Im Jahre 1914 beobachtete BEDDOES zwei Fälle (Tante und Nichte) von Psittacosis in *England*. Den Ausgangspunkt bildete ein von dem Neffen (Seeoffizier) mitgebrachter kranker Papagei. Auch auf dem Schiffe waren verdächtige Erkrankungen typhösen Charakters unter der Mannschaft aufgetreten.

1917 entstand in *Wilkes-Barre* (Pennsylvania) von den im Kellergeschoß eines großen Warenhauses untergebrachten Papageien aus eine beträchtliche Epidemie. Nach der Schilderung von McCLINTOCK waren viele Papageien schon krank in dem Geschäft angekommen, und viele starben in den folgenden Tagen. Eine Anzahl der Tiere wurde auch verkauft. Nach ungefähr 10 Tagen traten zunächst unter den Angestellten zahlreiche Erkrankungen auf. Bald darauf bekamen die Ärzte von *Wilkes-Barre* und der benachbarten Orte eine Anzahl von Kranken in Behandlung, die alle angaben, mit den Papageien der Vogelhandlung in Berührung gekommen zu sein oder sich in dem Tierraum aufgehalten zu haben. Einige Infektionen waren auch in Familien aufgetreten, die Papageien aus dem Geschäft gekauft hatten.

Nach längerer Pause wird erst im Jahre 1924 wieder von Psittacosisfällen berichtet. In diesem Jahre sah GULLAND in *Edinburgh* die Erkrankung zweier Schwestern, von denen eine starb. Beide hatten den Käfig eines einen Monat vorher von *Südafrika* angekommenen Papageis gereinigt. Der Vogel litt an Durchfall und starb nach einigen Wochen.

Eine in das Jahr 1926 fallende Erkrankung in *Birmingham*, die von ALTON und von THOMSON beobachtet worden war, wurde von THOMSON gleichzeitig mit seinen 1929 beobachteten Fällen veröffentlicht und retrospektiv als Psittacosis diagnostiziert. Es handelte sich um einen Patienten, der sich bei der Rückkehr von *Westafrika* mehrere Papageien mitgebracht hatte und sich an seinen bald nach der Rückkehr erkrankenden Tieren angesteckt hatte.

STOLKIND beobachtete 1927 zwei von einem in London gekauften und danach erkrankten Papagei ausgehende Psittacosisfälle. Einer der Fälle, eine Krankenschwester, die den ersten Patienten im Anfang seiner Krankheit gepflegt hatte, starb.

SAILER teilte 1928 einen Fall von Psittacosis in den *Vereinigten Staaten* mit, der ebenfalls von einem *afrikanischen* Papagei ausging.

Nach dem Report on Public Health and Medical Subjects Nr. 61 (STURDEE und SCOTT) sind in England seit Juli 1928 in steigender Zahl Psittacosisfälle aufgetreten, z. B. im Juli 1928 in *Warwick*, im November 1928 und Januar 1929 in *Birmingham*, im Juli 1929 in *Weaverham*, im September 1929 in *Birmingham*. *In England finden sich also bemerkenswert früh gehäuft Psittacosisfälle.*

In *Deutschland* finden wir nach langjähriger Pause die ersten Fälle im *April* des Jahres 1929. ELKELES (6a) erfuhr durch eine private Zuschrift von einer schweren Erkrankungsserie in *Duisburg*. Im April 1929 erhielt eine Familie U. in *Duisburg* als Geschenk eines Freundes aus einer Tierhandlung in *Alfeld* einen Papagei zugesandt. Das Tier kam krank an, litt besonders unter Durchfall und wurde nach 5 Tagen in die Familie des Freundes gebracht, weil diese mit der Tierpflege besser Bescheid wußte. Zwischen dem 10. und 12. Tage nach der Ankunft des Tieres erkrankten im Hause U. das Ehepaar, der Vater der Ehefrau, das Hausmädchen und zwei Mitbewohner des Hauses, die sich das Tier angesehen hatten. In der Familie des Freundes erkrankten der Chauffeur, der das Tier abgeholt hatte, die Frau des Hauses, der Sohn, der das Tier begrub, das Hausmädchen. Verschont blieb im Hause U. nur das 4jährige Töchterchen, das sich vor dem Tiere gefürchtet und es gemieden hatte, im Hause des Freundes nur der Ehemann, der nach seiner Erinnerung keinen näheren Kontakt mit dem Tiere gehabt hat. Somit erkrankten sämtliche Personen, die mit dem Tiere in Berührung

gekommen waren. Alle Erkrankten litten an mehrwöchigen schweren Lungenentzündungen mit ausgesprochenen cerebralen Symptomen; tödlich endete die Krankheit nur bei dem Vater der Frau U.

Eine weitere Erkrankung Ende April bis Anfang Juni 1929 in *Hamburg* erwähnt BRAUER. Es handelt sich um einen *Papageienhändler*, den BRAUER

in seiner Klinik mit dem Hinweis auf die Möglichkeit einer Papageienkrankheit als *Berufsinfektion* vorgestellt hatte.

Ebenfalls durch eine persönliche Zuschrift erfuhr ELKELES von einem Krankheitsherd Hi. in *Hamburg*, dessen nähere Erforschung auf seine Anregung EMBDEN und ADAMY übernahmen. Die 3 Erkrankungen in der Familie Hi. gingen von derselben Vogelhandlung aus, deren *Inhaber* zur gleichen Zeit erkrankte und mit dem eben erwähnten Fall von BRAUER identisch ist (ADAMY). Eine Endemie von 3 Fällen im Juli 1929 in *Hamburg* erwähnt HEGLER. Die Erkrankungen (Mutter, Tochter, Sohn) betrafen die *Inhaber einer Tierhandlung*, in der 10 Tage vor Beginn der menschlichen Erkrankungen 3 südamerikanische Papageien eingetroffen waren. Die Tiere litten an „Durchfall und eigenartiger Absonderung aus der Nase“, 2 von ihnen

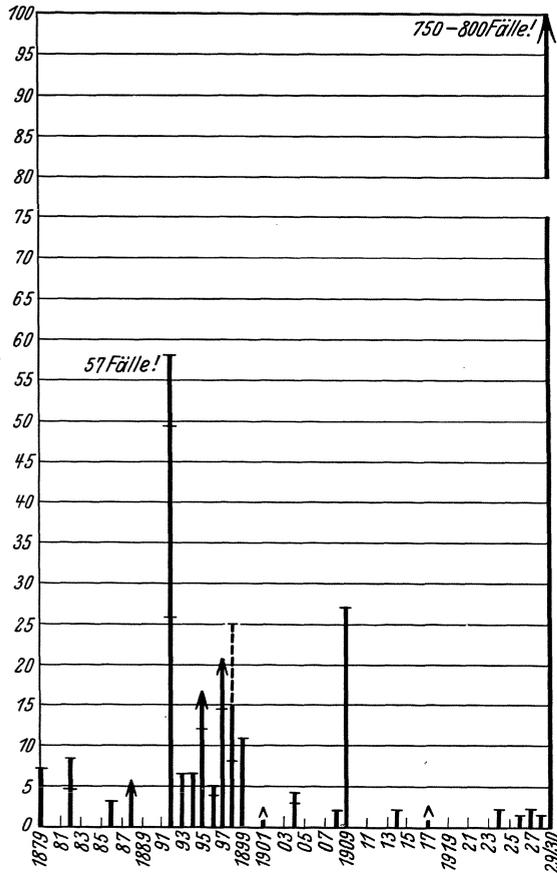


Abb. 1. Die Bewegung der Psittacosis nach den im Schrifttum mitgeteilten Beobachtungen. (Eine punktierte Linie zeigt unsichere Fälle an; Pfeile bedeuten, daß weitere Psittacosisfälle vorliegen, deren genaue Zahl nicht bekanntgegeben worden ist.)

verendeten. Die Fälle wurden von HEGLER alsbald richtig erkannt und als Psittacosis der Gesundheitsbehörde in Hamburg gemeldet. Diese vier deutschen Herde mit 17 Fällen (BRAUER 1, ELKELES I 10, ELKELES II 3, HEGLER 3 Fälle) kamen aber erst Anfang 1930 zu öffentlicher Kenntnis.

Im Juli und August 1929 traten dann die ersten Fälle der großen, von BARROS erkannten und ausführlich beschriebenen Epidemie in Argentinien auf, über die im nächsten Abschnitt ausführlich berichtet wird. Bis in den Oktober 1929 sehen wir in verschiedenen Städten Argentiniens neue Herde auftauchen, und etwa vom November 1929 an beginnt der *pandemische* Ausbruch der Erkrankungen, der allem Anschein nach weitgehend mit der argentinischen Epidemie

in ursächlichem Zusammenhang steht. Wir beginnen daher die geschichtliche Schilderung der letzten Pandemie mit einer Beschreibung der argentinischen Epidemie und lassen dann die Schilderung der Ausbreitung in den anderen Ländern folgen. Die Bewegung der Psittacosis seit dem Jahre 1879, in dem die ersten Fälle bekannt wurden, ist in Abb. 1 wiedergegeben worden.

B. Die Geschichte der letzten Psittacosispandemie (1929/30).

Vorbericht.

Während der Monate Juli und August 1929 wurde die Bevölkerung Córdobas in Argentinien, einer Stadt von 240 000 Einwohnern, von einer Welle bösartiger Pneumonien unklaren Charakters heimgesucht. Obwohl das Krankheitsbild wesentlich von den bekannten Verlaufsformen der Grippe abwich, sahen die Ärzte trotzdem die Erkrankungen als Grippe an. Dr. BARROS teilte diese Ansicht nicht, kam vielmehr zu dem Ergebnis, daß es sich um eine ausgedehnte *Psittacosis*-Epidemie handelte, und sandte eine Mitteilung dieses Inhalts an mehrere hervorragende Ärzte Argentiniens, wobei er gleichzeitig auf die Notwendigkeit von Gegenmaßnahmen hinwies. BARROS wurde daraufhin aufgefordert, seine Beobachtungen der Medizinischen Gesellschaft mitzuteilen, und nahm Anfang September 1929 Gelegenheit dazu. Unter umfassender Beweisführung legte er die nach seiner Ansicht überzeugenden Tatsachen der Gesellschaft vor.

Trotzdem gelang es BARROS nicht, die Ärzteschaft und die Behörden Argentiniens so weit von der Richtigkeit seiner Behauptungen zu überzeugen, daß nennenswerte Maßnahmen gegen die Krankheit ergriffen wurden. BARROS selbst setzte trotzdem seine Bemühungen um Aufklärung der Epidemie fort und deckte so den Zusammenhang des seuchenhaften Ausbruchs mit einer Vogel- ausstellung auf, über die weiter unten im einzelnen berichtet wird.

Besonders, als im Oktober die Seuche auch in der Hauptstadt des Landes, in Buenos Aires, ausbrach und eine Anzahl bekannter Persönlichkeiten des Landes hinraffte, wurde die Aufmerksamkeit der gesamten Öffentlichkeit durch die in der Tagespresse erscheinenden ausführlichen Berichte auf die Krankheit gelenkt.

Der Binnenhandel mit Papageien erlahmte jetzt vollständig durch den Alarm unter der Bevölkerung, und die Verkäufer versuchten daher, ihre Ware hauptsächlich an Europa und die Vereinigten Staaten abzusetzen, wo dann in den Monaten von November 1929 bis Januar 1930 täglich neue Krankheitsfälle auftraten.

Die Wochenberichte der Hygienesektion des Völkerbundes, die über die Vorgänge in Argentinien unterrichtet war, brachten mehrfach kurze Notizen über die Epidemie (Weekly epidem. rec. Nr. 55 u. 56). Aber weder diese Mitteilungen noch die Berichte der argentinischen Presse fanden außerhalb Argentiniens genügende Beachtung. So kam es, daß sich die anderen Länder in keiner Weise gegen die Einschleppung der Seuche schützten und daß, als die Krankheit hier ausbrach, erst ihr Wesen und dann ihr Zusammenhang mit den argentinischen Fällen „entdeckt“ werden mußte.

In den Laboratorien verschiedenster wissenschaftlicher Zentren wurde dann die Ätiologie der Krankheit in anstrengenden und gefährlichen Untersuchungen zu klären gesucht. Dabei wurde die längst ins Wanken gekommene Lehre von der Erregerart des NOCARDschen Bacillus wohl endgültig als falsch

erwiesen und an verschiedenen Orten gleichzeitig die Existenz eines filtrierbaren Virus als mutmaßliche Ursache ermittelt. Damit wurde auch die Bedeutung anderer, früher als Erreger angenommener Bakterien erschüttert. Schließlich entdeckten in Deutschland, in den Vereinigten Staaten und England einige Forscher in Psittakosematerial rickettsiaähnliche Gebilde, in denen sie die Erreger der Psittacosis vermuteten. Außerdem warf die Pandemie alle mit der Vorbeugung zusammenhängenden Fragen auf und führte zu wichtigen behördlichen Verordnungen, die für die Zukunft die Wiederholung einer solchen Epidemie verhindern sollen.

Entstehung und Ausbreitung der Epidemie in Argentinien.

Córdoba. Die Epidemie von Córdoba ist die erste und die an Umfang größte der argentinischen Epidemien, sie ist auch am meisten bekannt geworden. Über die Zahl der Psittacosiserkrankungen lassen sich genaue Angaben nicht machen. BARROS errechnete 15 Familienherde und 80 Erkrankungen erwachsener Personen, die sämtlich mit Papageien Kontakt hatten, darunter mehrere Papageienverkäufer. Da gleichzeitig Grippeerkrankungen bestanden und die Ärzte die Psittacosis verkannten und als Grippe ansahen, so gehen nach BARROS zweifellos die Zahlen der Psittacosiskranken über die genannten Zahlen hinaus. Tatsache ist jedenfalls, daß die Sterblichkeitsziffer Córdoba für akute Lungenkrankheiten nicht-tuberkulöser Art (Pneumonien, Bronchopneumonien und Grippe) einen erheblichen Anstieg aufweist; sie übersteigt den Durchschnitt der vorhergehenden 9 Jahre um fast 100%. In den 3 argentinischen Wintermonaten Juli, August, September ist die Sterblichkeit des Jahres 1929 die höchste seit 10 Jahren und übersteigt auch die hohen Zahlen des Grippejahres 1921 (s. Tab. 2).

Tabelle 2. Zahl der Todesfälle an nichttuberkulösen Lungenkrankheiten in Córdoba während der Wintermonate Juli—September und des ganzen Jahres von 1920—29.

Jahr	Juli	August	September	Januar—Dezember
1920	34	65	92	453
1921	163	122	70	544
1922	32	20	33	300
1923	73	65	31	413
1924	44	43	65	395
1925	32	39	75	338
1926	53	91	96	613
1927	37	45	79	432
1928	67	78	47	565
1929	185	114	106	841

Die hauptsächliche Infektionsquelle bildete eine zu Verkaufszwecken veranstaltete *Vogelausstellung*, die in leeren Räumen der avenida 24 de Setiembre stattfand. Nach den Mitteilungen von BARROS veranstalteten diese Ausstellung die Gebrüder Qu., Ausländer, die den Papageienhandel weder verstanden, noch sich für Vogelzucht interessierten. Nicht weniger als 5000 Vögel waren nach den persönlichen Berichten des Versteigerers mitten im Winter in einem kleinen Saal,

dem jede hygienische Einrichtung fehlte, untergebracht. Es überrascht daher nicht, daß unter diesen Umständen bald einige der sehr empfindlichen Tiere starben, und es ist klar, daß, wenn es sich auch nur bei einem oder bei wenigen Tieren um eine ansteckende Krankheit gehandelt hatte, bald eine weite Verbreitung der Krankheit stattfinden mußte. Heute wissen wir, daß unter den Tieren die Psittacosis ausgebrochen war, und verstehen, daß die Seuche unter den unhygienischen örtlichen Verhältnissen bald eine gewaltige Ausbreitung nehmen mußte. Die Veranstalter, denen es nur um ihren Verdienst ging, setzten rasch hintereinander zwei Versteigerungen an, um möglichst viele von ihren Tieren noch lebend an den Mann zu bringen. So kamen viele infizierte Tiere in den Besitz von Privaten und Wiederverkäufern und brachten die Seuche in die Häuser der Menschen.

Auch der von den Veranstaltern der Ausstellung angestellte Versteigerer der Tiere, P. F., erkrankte schwer an Psittacosis; einer der Besitzer der Vögel erkrankte mit allen typischen Zeichen der Krankheit und starb. Drei Wiederverkäufer der Vögel wurden von der Krankheit ergriffen, und die Verkäuferin Frau P. starb. Alle diese Fälle und die zahlreichen Hausepidemien sind eingehend von BARROS in seiner Monographie (3) dargestellt worden.

Alta Gracia und andere Orte der Provinz Córdoba. Gleichzeitig mit der Epidemie in Córdoba, der Hauptstadt der Provinz, wurde die Psittacosis in dem nahe gelegenen Alta Gracia bei zwei Kranken beobachtet, die Papageien in den genannten Ausstellungsräumen erworben hatten. Hier wie in anderen Orten, z. B. La Francia und El Tio, konnten die erst in ihrer Natur verkannten eigentümlichen Erscheinungen der Erkrankten als Psittacosis erkannt werden, als BARROS das Wesen der Krankheit und die epidemiologischen Zusammenhänge aufgedeckt hatte.

Tucumán. Als den Ausstellern in Córdoba der Boden zu heiß wurde, verließen sie die Stadt mit den noch beträchtlichen Beständen an Tieren und begaben sich nach Tucumán, einer im Norden Argentiniens gelegenen Stadt von 130 000 Einwohnern, 15 Bahnstunden von Córdoba entfernt. Hier richteten sie sich im August und September in ähnlich ungeeigneten und unhygienischen Ausstellungsräumen ein, und bald wiederholte sich das traurige Bild, das sie in Córdoba zurückgelassen hätten. Auch hier wurde wegen der zunehmenden Sterblichkeit der Verkauf der Tiere durch Versteigerungen beschleunigt. Wiederum starb einer der Versteigerer, der andere wurde schwer krank. In vielen Stadtvierteln flammten Krankheitsherde auf, und die Ärzte, die inzwischen von den Vorgängen in Córdoba gehört hatten, begannen die falsche Diagnose einer „bösartigen Grippe“ (Sabaté) durch die richtige zu ersetzen. Es scheint, als ob die Epidemie von Tucumán fast so ausgedehnt war wie die von Córdoba, genauere Unterlagen fehlen aber, weil die Geschichte dieser Epidemie bisher nicht geschrieben worden ist. Wohl dachten nunmehr auch die medizinischen Behörden an Abwehrmaßnahmen, aber die Bevölkerung selbst, schon in Aufruhr versetzt, verlangte einmütig, daß entweder die restlichen Tiere vernichtet oder in den Wäldern in Freiheit gesetzt würden. Einem Arzte, SANTILLÁN, gelang es, aus einem kranken Tiere einen anscheinend mit dem NOCARDSchen Bacillus identischen Keim zu züchten, wodurch auch hier wieder irrtümlicherweise dieser Bacillus als die Ursache der menschlichen Erkrankungen angesehen wurde.

Buenos Aires. In der Hauptstadt des Landes finden wir die Epidemie im Oktober 1929. Hier waren es vier Gruppenerkrankungen, die teils durch die besonderen Umstände, teils durch die Stellung der durch die Krankheit hingerafften Personen (der Präsident des Obersten Gerichtshofes befand sich unter ihnen) weithin bekannt wurden (MARQUEZ). Die Zeitungen des Landes beschäftigten sich besonders mit den traurigen Ereignissen im Liceo-Theater. In einem von der Compania Parravicini aufgeführten Theaterstück wurde ein Papagei gebraucht, der mit auf die Bühne gebracht wurde. Das Tier stammte von demselben Importeur, auf dessen Geschäft die Erkrankungen in Córdoba und Tucumán zurückgehen. 12 Mitglieder der Truppe, darunter der Direktor, erkrankten schwer. Zwei starben. Auch das Tier erkrankte und starb. Professor MANTANARO sprach sich in einem Bericht an die Gesundheitsbehörde für die Diagnose „Psittacosis“ aus (La Prensa, Buenos Aires, 20. 10. 29). Der Monatsbericht der Hygienesektion des Völkerbundes vom 15. 4. 30 erwähnt ferner noch 3 weitere Herde in Buenos Aires, von denen einer 8 Psittakosefälle umfaßte.

Nach diesen traurigen Ereignissen stockte der Papageienhandel in Argentinien vollständig; denn die Bevölkerung war nun genügend gewarnt. Weitere Erkrankungen sind daher in Argentinien nicht mehr bekannt geworden. Die Passagiere der Schiffe aber, die die argentinischen Häfen anliefen, und die anderen Länder wußten meist nichts von der Krankheit. So gelang es konzessionierten und wilden Händlern, an diese auch weiterhin noch Papageien zu verkaufen, und dadurch wurde die Seuche in viele Länder weitergetragen. Hier setzt sie zunächst vereinzelt im Oktober 1929, besonders aber von Ende November 1929 ab ein, steigt in den Monaten Dezember und Januar gewaltig an Zahl an, nimmt im Februar schon sehr deutlich ab und erlischt, nicht zum wenigsten dank der allmählich einsetzenden energischen Abwehrmaßnahmen, bis zum März 1930 fast überall vollständig.

Entstehung der Epidemie in Deutschland.

Da die Aufdeckung und die Anfänge der letzten Psittacosisepidemie in *Deutschland* die deutschen Leser besonders interessieren dürften und da das Auftauchen der Epidemie — unabhängig von den Geschehnissen in Südamerika — von Deutschland aus in der übrigen Welt bekannt wurde, seien die Vorgänge in Deutschland ausführlicher wiedergegeben. Denn es mag für etwaige spätere Epidemien lehrreich sein, die sich in einem solchen Falle ergebende Lage von ihren Anfängen an zu verfolgen.

Ende November 1929 wurde Professor F. MEYER als Consiliarius neben Dr. GRUNWALD zu der Familie eines Geologen Prof. H. in Berlin-Dahlem zugezogen. Prof. H. war am 14. November von einer Forschungsreise, die ihn nach dem oberen Amazonas geführt hatte, zurückgekehrt, fühlte sich wenige Tage nach seiner Rückkehr zunehmend krank und war im Wesen verändert. Er hatte auf der Rückreise einen kurzen Aufenthalt in Lissabon genommen und bei dieser Gelegenheit auch einen befreundeten Arzt in seinem Krankenhaus besucht, weshalb man anfänglich glaubte, daß er sich hierbei eine Ansteckung geholt haben könnte. Er mußte sich schließlich mit den Zeichen sicherer Krankheit zu Bett legen. Bald darauf, d. h. innerhalb der ersten zwei Wochen nach Rückkehr des Prof. H. erkrankte aber nicht nur er selbst, sondern in seinem Haushalt außerdem seine Frau, zwei Töchter, ein Dienstmädchen, die Hausschneiderin,

ein Student und Freund des Hauses. Von allen Personen des Haushalts blieb nur die jüngste, eine 17jährige Tochter, von der Krankheit verschont. Das Krankheitsbild hatte einen halb typhösen, halb grippeartigen Charakter, schien dabei überaus ansteckend zu sein und wick für das Auge der behandelnden Ärzte so sehr von den ihnen bekannten Krankheitsbildern ab, daß Prof. MEYER von Anfang an eine eigenartige, vielleicht tropische Krankheit vermutete und den einen von uns (ELKELES) um seine bakteriologische Mitarbeit ersuchte. Das einzige bakteriologische Ergebnis, das dessen Untersuchungen hatten, war die negative Feststellung, daß sich für die bekannten differentialdiagnostisch in Frage kommenden Krankheiten, insbesondere den Typhus und Paratyphus, keinerlei Anhaltspunkte ergaben. Diese Untersuchungen konnten aber mit so weitgehender Vollständigkeit durchgeführt werden, daß sich auch die negative Feststellung für die Diagnose verwerten ließ. Alle von ELKELES in der Folgezeit vorgenommenen epidemiologischen und experimentellen Arbeiten wurden von ihm gemeinsam mit ALICE SCHNEIDER durchgeführt.

Durch bestimmte, von ihnen näher beschriebene Umstände wurden GRUNWALD und MEYER in der Familie des Prof. H. auf die von dem Geologen aus Südamerika mitgebrachten Papageien aufmerksam, die nach ihrer Ankunft im Hause schwer erkrankt waren, und stellten auf Grund des Vergleichs ihrer Fälle mit den 1888 von FINKLER beschriebenen Fällen nunmehr die *klinische Diagnose auf Psittacosis*. Es handelte sich um 3 Blaustirnamazonen (*Amazona aestiva*) und einen Sonnensittich (*Conurus solstitialis*).

Schon im Anfang Dezember hatte die lokale Tagespresse („Der Westen“) über die seltsamen Erkrankungen im Hause H. berichtet und sie als „schwere Grippe“ bezeichnet. Seitdem wußte sich das Blatt fortlaufend Nachricht über die Fälle zu verschaffen und berichtete bereits wenige Tage, nachdem die behandelnden Ärzte ihre Diagnose gestellt hatten, von der „Papageienkrankheit in Dahlem“ (18. 12. 29). Nunmehr wurde durch Übernahme dieser Nachricht in die anderen Tageszeitungen Berlins die Öffentlichkeit in weitem Umfange auf die Krankheit aufmerksam.

Die Behörden und die Ärzte verhielten sich, wie man verstehen kann, den meist in sensationeller Form und mit vielem phantastischen Beiwerk erscheinenden Nachrichten gegenüber sehr zurückhaltend. Um so größer war das Maß der Verantwortung, das auf den um die Behandlung und Aufklärung der Fälle bemühten Ärzten lag, da sie als die einzigen die genaueren Einzelheiten wußten, da einzelne Namen und das untersuchende Laboratorium — sehr gegen ihren Wunsch — in den Nachrichten der Tagespresse fast täglich genannt wurden und da sie die Richtigkeit ihrer Ansicht zu gleicher Zeit den Behörden, der ärztlichen und nichtärztlichen Öffentlichkeit gegenüber zu vertreten hatten. Diese Aufgabe wurde ihnen dadurch noch erschwert, daß auf der einen Seite die an Vogelzucht, Vogelhaltung und Vogelhandel interessierten Kreise alle Nachrichten und Tatsachen als „Papageienpsychose“ abtun wollten, auf der anderen Seite sie selbst noch mit ihren eigenen wissenschaftlichen Zweifeln zu kämpfen hatten. Während den behandelnden Ärzten die Krankenbehandlung oblag, übernahm das Untersuchungsamt die Verfolgung der *Krankheitsquelle*.

Schon die ersten Erhebungen ließen vermuten, daß die Fälle im Hause H. über den Rahmen einer isolierten Familienerkrankung hinausgingen. Die breite Erörterung der Krankheit in den Tageszeitungen nämlich, die uns zwar für die

unbeeinflusste Erforschung der Tatsachen unerwünscht war, brachte uns doch — wie anerkannt werden muß — als Gewinn eine Anzahl Zuschriften, die uns für die rasche Aufklärung der Zusammenhänge förderlich waren. Vor allem erfuhren wir durch den Berliner Vertreter einer argentinischen Zeitung, daß bereits im Oktober in Buenos Aires und an anderen Orten Argentiniens Papageienkrankheitsfälle vorgekommen waren. Auch in diesem Lande waren damals, wie zugesandte Ausschnitte uns bewiesen, die Zeitungen voll von Nachrichten über die sensationelle Krankheit, während die Ärzte und Behörden noch nicht an sie glauben wollten¹ (s. den Abschnitt „Psittacosis in Argentinien“). Wir ermittelten ferner durch einen Potsdamer Herrn, der mit Prof. H. gemeinsam auf der „Cap Arcona“ nach Deutschland gereist war, daß Prof. H., der ja aus dem anscheinend psittakosefreien *Brasilien* kam, seine Papageien erst unterwegs erworben hatte, daß er sich auf dem Schiff viel mit den Tieren beschäftigt hatte und vor allem, daß auf dem Schiffe *noch andere Papageien* mitgeführt worden waren, die *gemeinsam in der Pflege des Schiffsgärtners* gewesen waren.

Während wir diese Erhebungen anstellten, wurde uns am 23. 12. ein zweiter Psittacosisherd in Berlin-Neukölln gemeldet: Bei einem alleinwohnenden Ehepaar, das Ende November einen Sittich gekauft hatte, erkrankten nach etwa 8—10 Tagen Mann und Frau hochfieberhaft mit anschließender atypischer Pneumonie und wurden ins Krankenhaus überführt. Der Sittich (Langflügel-Papagei, *Graydidascalus brachyurus*), dem Krankheitserscheinungen nicht anzusehen waren, wurde nunmehr in die auf demselben Flur unmittelbar benachbarte Wohnung des Bruders genommen, der mit seiner Frau, seinem Sohn und dessen Frau zusammenwohnt. Wieder nach etwa 8 bis 10 Tagen erkrankten der Bruder und seine Frau in typischer Weise und mußten ins Krankenhaus überführt werden. Die beiden Brüder starben, die Frauen überstanden nach mittelschwerem Verlauf die Krankheit. Durch die Zeitungen auf die Papageienkrankheit aufmerksam gemacht, brachte die Schwiegertochter den Sittich, obwohl er gesund schien — sehr sorgfältig wurde das Tier allerdings nicht beobachtet — in die Tierärztliche Hochschule (Prof. NÖLLER), von der aus wir benachrichtigt wurden.

Hatten die Nachrichten aus Argentinien und die Einzelheiten über die Verhältnisse auf der „Cap Arcona“ schon den Verdacht nahegelegt, daß außer den von Prof. H. mitgebrachten Tieren noch andere kranke Papageien auf diesem Schiff nach Deutschland gekommen waren, so wurden wir in dieser Vermutung durch die Neuköllner Fälle noch bestärkt. Da der Vogelhändler, von dem der Neuköllner Papagei erworben worden war, das Tier nämlich unmittelbar vorher von dem Händler F. in Hamburg bezogen hatte, nahmen wir zunächst an, daß dieses und vielleicht noch weitere Tiere mit der „Cap Arcona“ mitgekommen waren. Wir ermittelten nun, daß das Schiff sich auf einer neuen Südamerikafahrt befände und am 31. 12. 29 früh in Hamburg zurückerwartet würde. Nachdem wir uns durch eine Anfrage bei Herrn Geheimrat LENTZ vom Preußischen Ministerium für Volkswohlfahrt Unterstützung für unsere weiteren Bemühungen um Aufklärung der Epidemie gesichert hatten, fuhr ELKELES am 30. 12. nach Hamburg, um in Hamburg selbst und vor allem auf dem Schiffe

¹ Nachträglich stellten wir fest, daß die Hygienesektion des Völkerbundes in ihren Epidemiologischen Wochenberichten Nr. 55 u. 56, 1929 kurze Notizen darüber gebracht hatte, die aber allgemein wenig beachtet worden waren.

Nachforschungen über den Verbleib der früher mitgeführten und das etwaige Eintreffen neuer Tiere anzustellen und die Aufmerksamkeit der örtlichen Stellen auf die Berliner Psittacosisfälle und die daraus sich ergebenden Gefahren zu lenken.

Mit freundlicher Unterstützung des Hafentarztes, Herrn Prof. SANNEMANN, und seines Assistenten Herrn Dr. VÖLKER fand eine Besichtigung der „Cap Arcona“ vor ihrem Einlaufen im Hafen statt, bei der alle wissenswerten Einzelheiten durch persönliche Besprechungen und persönlichen Augenschein festgestellt werden konnten. Die Ausbeute war jedoch nur gering. Das Schiff brachte diesmal bei der Rückkehr in der Schiffsgärtnerei gar keine Papageien mit. Auf dem Dampfer befanden sich nur zwei Papageien, die ein Ehepaar aus Süddeutschland in seiner Kabine mitführte, die sehr munter waren und dem Ehepaar unter besonderen Bedingungen belassen wurden. Erkrankungen von psittakoseähnlichem Verlauf waren nach den durch die Schiffsbücher belegten Angaben des Schiffsarztes weder bei der vorhergehenden, noch bei der letzten Fahrt aufgetreten. Von den bei der vorangegangenen Fahrt außer den H.schen Tieren in der Schiffsgärtnerei mitgeführten 4 Papageien waren 2 in Lissabon, 2 in Hamburg an einen Händler verkauft worden. ELKELES' Nachfrage bei dem Hamburger Händler ergab, daß die Tiere wenige Tage nach dem Eintreffen erkrankt und gestorben waren, daß jedoch Erkrankungen bei ihm oder seiner Frau — andere Personen waren mit den Tieren nicht in Berührung gekommen — nicht eingetreten waren.

Hatten uns so die Nachforschungen auf dem Schiffe nicht viel weiter gebracht, als wir vordem gewesen waren, so sollte uns doch in Hamburg durch weitere Bemühungen noch volle Klarheit werden. Wir erfuhren nämlich durch Herrn Physikus HOLM vom Hamburger Gesundheitsamt, daß eine als Psittacosis angesehene Hausepidemie im Hamburger St. Georg-Krankenhaus schon im Juli 1929 beobachtet worden, aber nicht zur öffentlichen Kenntnis gelangt war¹ und daß *zur Zeit Fälle von angeblicher Psittacosis im Krankenhaus Barmbeck bei Prof. EMBDEN* liegen sollten. Ein Besuch bei Prof. EMBDEN bestätigte das und lieferte uns die wertvollsten Aufschlüsse. Auf seiner Abteilung lagen eine Anzahl von Kranken, die in allen Einzelheiten das gleiche Bild boten wie die Berliner Fälle und epidemiologisch einwandfrei auf kranke Papageien zurückzuführen waren. EMBDEN war seinerzeit in Hamburg in einer ähnlichen Lage wie ELKELES in Berlin. Durch einige Inspektionsfahrten, die er in den letzten Tagen mit seinem Assistenten ADAMY in den Hamburger Wohnungen seiner Kranken und in verschiedenen Vogelhandlungen vorgenommen hatte, war für ihn jeder Zweifel geschwunden, daß durch frisch importierte Papageien die Psittacosis in Hamburg eingeschleppt worden war und im Begriffe stand, sich auszubreiten. Er trat daher für eine öffentliche Warnung der Bevölkerung und energische Bekämpfungsmaßnahmen ein, mußte aber erst große Widerstände überwinden, ehe die vermeintliche Sensation („Papageienpsychose“!) als Wirklichkeit und als die wahre Gefahr erkannt wurde, die sie darstellte. Die gegenseitige Aussprache mit EMBDEN bestärkte uns nicht nur sehr in unserer eigenen Sicherheit, sondern machte es uns nunmehr zur Gewißheit, daß die Familienerkrankungen im Hause H. nur ein Ausschnitt aus einer in der Entstehung begriffenen

¹ Der Fall wurde später von Prof. HEGLER am 7. 1. 30 im Ärztlichen Verein Hamburg und in der Dtsch. med. Wschr. vom 24. 1. 30 mitgeteilt.

Epidemie sein konnten und daß durch *Vogeltransporte verschiedener Art* aus den südamerikanischen Ländern *krankte oder infizierte Papageien in zunächst nicht abschätzbarer Zahl nach Deutschland gebracht sein mußten*. ELKELES konnte also voraussagen, daß bei dem lebhaften, von Hamburg nach allen Seiten des Reiches führenden Vogelhandel bald auch anderorts Psittacosisfälle auftreten würden. Daraus wiederum ergab sich die Notwendigkeit eines sofortigen Eingreifens seitens der Behörden. ELKELES teilte daher, nach Berlin zurückgekehrt, am 2. 1. 30 seine Ermittlungen dem Reichsgesundheitsamt mit, und dieses beraumte unverzüglich eine Sitzung aller beteiligten Stellen für den 4. 1. an, in der F. MEYER und GRUNWALD die klinischen Erscheinungen der Erkrankten und ELKELES die epidemiologischen Zusammenhänge darlegten. In dieser Sitzung wurde die Empfehlung einer befristeten Einfuhrsperre und weiterer erforderlicher Maßnahmen beschlossen. Sachsen war das erste deutsche Land, das die Einfuhrsperre ausgesprochen hat (10. Januar 1930). Ihm folgten in kurzen Abständen die anderen deutschen und viele andere Länder der Welt: Schweden, Vereinigte Staaten von Nord-Amerika, Schweiz, Österreich, Saargebiet, Freistaat Danzig, Dänemark, Polen, Niederlande, Frankreich, Belgien, Marokko, Portugal, Tschechoslowakei, Neu-Seeland, Südwest-Afrika, Nord-Irland, England, Irland, Schottland, Canada, Süd-Afrika, Ägypten, Australien.

Ohne Frage hat die *Tagespresse* ein Verdienst daran, daß die Öffentlichkeit in Deutschland so früh vor dem weiteren Ankauf von Papageien gewarnt wurde. Dadurch sind wahrscheinlich manche Infektionen vermieden worden. Da aber diese Nachrichten oft unzutreffende Angaben enthielten, gab das Untersuchungsamt am 28. 12. 29 und am 2. 1. 30 dem Nachrichtenamt des Magistrats Berlin zur Information der Presse je eine aufklärende Notiz über die wichtigsten Fragen und den Stand der Epidemie an die Hand.

Ausbreitung der Epidemie in den einzelnen Ländern.

a) Argentinien s. oben S. 540 f.

b) **Deutschland.** Um die Zahl der Psittacosisfälle in Deutschland mit möglicher Vollständigkeit und Zuverlässigkeit zu ermitteln, haben wir außer den uns selbst zur Kenntnis gekommenen Fällen unter anderem das einschlägige Aktenmaterial des Reichsministeriums des Inneren, des preußischen Ministeriums für Volkswohlfahrt und des Reichsgesundheitsamts bearbeitet. Wir sind für die uns dabei gewährte weitestgehende Unterstützung besonders den Herren Geheimrat Professor LENTZ, Ministerialrat GIESE, Geheimrat BRÉGER und dem Herrn Präsidenten WEBER zu Danke verpflichtet. Das Material der genannten Behörden enthält die amtlichen Berichte der Regierungen, Kreisärzte und weitere besondere Mitteilungen. Außerdem haben wir unsere eigene Sammlung von Zeitungsausschnitten und die Sammlung des Reichsgesundheitsamts bearbeitet, um auch an diesem Material die Vollständigkeit unserer amtlichen Unterlagen zu kontrollieren.

Nach diesem Material haben sich insgesamt 215 Fälle von Psittacosis in Deutschland ereignet. Tödlich verliefen davon 45 Fälle; die Letalität beträgt mithin 20,9%.

Hierzu kommen noch 22 Verdachtsfälle, von denen zwei tödlich verliefen. Diese Fälle verteilen sich auf das Reich wie folgt (s. Tabelle 3).

Tabelle 3. Die Psittacosisfälle der Pandemie von 1929/30 in Deutschland, getrennt nach Ländern, Provinzen und Orten (Todesfälle in Klammern).

	Fälle		Fälle
<i>Preußen</i>		Übertrag . . .	113 (24)
<i>Brandenburg</i>		<i>Bayern</i>	
Berlin	37 (9)	München	7 (2)
Potsdam	9 (3)	<i>Württemberg</i>	
<i>Rheinland</i>		Stuttgart	4
Köln	10 (3)	<i>Baden</i>	
Düsseldorf	2 (1)	Mannheim	2
Duisburg-Hamborn	10 (1)	<i>Sachsen</i>	
Bergneustadt-Gummersbach	1 (1)	Leipzig	7 (1)
Saarbrücken	2	Glauchau	13 (3)
Sulzbach-Saar	3 (1)	Limmritz und Hartha	12
<i>Hessen-Nassau</i>		Zwickau	2
Frankfurt-Oberursel	1 (1)	Chemnitz	3 (1)
<i>Westfalen</i>		<i>Mecklenburg-Schwerin</i>	
Dortmund	7	Rostock	1
Bochum	2	Stavenhagen-Goddin	1
Iserlohn und Lüdenscheid	2	<i>Thüringen</i>	
<i>Holstein</i>		Jena	1
Altona	8 (1)	<i>Hessen</i>	
Wandsbeck-Reinfeld	3 (2)	Mainz	3
<i>Sachsen</i>		<i>Anhalt</i>	
Stendal	3	Bernburg	1 (1)
Oberrode-Schleusingen	3	<i>Hamburg</i>	44 (13)
<i>Pommern</i>		<i>Lübeck</i>	1
Horst	2 (1)	Zusammen . . .	215 (45)
Stolpmünde	3		
<i>Schlesien</i>			
Breslau	1		
Hermisdorf und Waldenburg	4		
Übertrag . . .	113 (24)		

Die 22 (2) Verdachtsfälle ereigneten sich in

Preußen: Berlin 11 (1), Harburg-Wilhelmsburg (Hannover) 3, Lyck (Ostprenen) 2, Liegnitz (Schlesien) 1.

Sachsen: Chemnitz 1.

Bremen: Bremen 4 (1).

In Berlin und Potsdam sind uns 37 und 9 = 46 Fälle bekannt geworden. Die 37 Berliner Fälle verteilen sich auf 10 Herde mit 1mal 8, 1mal 7, 1mal 5, 1mal 4, 3mal je 3, 3mal je 1 Fällen und eine Laboratoriumsinfektion. Dazu kommen 11 Verdachtsfälle, bei denen sich eine ausreichende Sicherung der Diagnose nicht erzielen ließ. In Berliner Krankenhäusern lagen von den genannten Fällen 22 Psittakose- und 6 Verdachtsfälle.

Im *Schrifttum* sind Krankheitsfälle innerhalb des Deutschen Reiches beschrieben worden:

in Altona	von GÜNTHER, LICHTWITZ.
„ Berlin	„ EHRMANN, ELKELES, GRUNWALD und F. MEYER, KRUMEICH, MARCKS.
„ Breslau	„ IMHÄUSER.
„ Dortmund	„ LÖNS und KRUCHEN.
„ Dresden	„ REINECK und HOFMANN, SÜPFLE und HOFMANN.
„ Duisburg	„ ELKELES.
„ Glauchau,	
„ Limmritz-Hartha	„ BRINKMANN.

in Hamburg	VON ADAMY, ALLARD, BRAUER, EIGLER, EMBDEN, EMBDEN und ADAMY, GLAGE, HEGLER, KIKUTH, A. MAYER- GERKE - GEIST, MÜHLENS.
„ Horst	„ KALEBE.
„ Köln	„ PESCH, PESCH und SIEGMUND, SIEGMUND.
„ Leipzig	„ HOLLENBERG, v. TEUBERN.
„ München	„ KERSCHENSTEINER.
„ Stuttgart	„ CARLEBACH und MARKOWICZ.

c) **Österreich.** In Österreich wurden von WIDOWITZ in *Graz* 3 Fälle von Psittacosis im Mai 1929 beobachtet und im Februar 1930 mitgeteilt.

Eine 52jährige Frau, die seit Jahren Wellensittiche züchtete, hatte in ihrer Wohnung etwa 100 Tiere. Sie erkrankte am 7. 5. an Psittacosis. Kurz vor und nach ihrer Erkrankung erkrankten auch einige ihrer Wellensittiche und starben. — Am 20. 5. erkrankte die Aufwarterin dieser Frau und am 2. 6. der 62jährige Ehemann, der bereits am 4. Tage an Herzlähmung starb (Potator). Die Zuchtanstalt der erstgenannten Patientin befand sich in tadellosem hygienischen Zustand, weder früher noch später ereigneten sich derartige Sterbefälle unter den Vögeln. Alle Tiere waren dort ausgebrütet und großgezogen worden bis auf ein Zuchtier, das im *Januar* 1929 aus einer Zuchtanstalt in Mainz bezogen worden war.

4 weitere Psittacosisfälle in der Familie eines Italieners in *Wien* und mehrere damit zusammenhängende Fälle wurden von WELTMANN mitgeteilt.

Am 1. 8. 29 erkrankte das Kind der Familie mit grippeartigen Erscheinungen. Am 2. 8. wurde die Frau und deren Vater, am 4. 8. der Mann befallen. Die Erwachsenen wurden unter Typhusverdacht eingeliefert und zeigten bald schwere Pneumonien, der Schwiegervater auch starkes Hervortreten cerebraler Symptome. Es wurde festgestellt, daß Ende Juni 1929 eine große Papageiensendung aus Brasilien in Bremen eintraf; von den 157 Tieren, die nach Wien geschickt wurden, trafen nur noch 40 lebend dort ein; davon gingen 30 in den Besitz eines Amerikaners über, 3 an unbekannte Personen, und 7 kamen in die eben erwähnte Familie, die ihrerseits wieder 2 an eine Tierhandlung verkaufte. Die 30 Papageien des Amerikaners sind ausnahmslos eingegangen, nachdem sie die *Schwester, Frau und andere Angehörige dieses Mannes infiziert* hatten. Auch die übrigen 7 Tiere erkrankten und starben.

d) **England.** Die Psittacosisfälle, die sich in England ereigneten, sind von STURDEE und SCOTT im Auftrage des englischen Gesundheitsministeriums in einer Monographie (Report Nr. 61) unter Mitarbeit von LEVY SIMPSON, BEDSON und WESTERN, GORDON beschrieben worden. Die Gesamtzahl der bekannt gewordenen Fälle beträgt 125, die Letalität 21,36%. Die Verteilung ergibt sich aus folgender Tabelle (s. Tabelle 4).

Tabelle 4. Verteilung von 125 mit kranken Papageien in Zusammenhang stehenden menschlichen Psittacosisfällen. (Nach STURDEE und SCOTT, S. 132.)

Fälle		Fälle	
<i>London-Metropolitan Boroughs</i>		<i>England und Wales</i>	
		(außer London und Port Sanitary Districts)	
Bethnal Green	1	<i>Bedford</i>	
Camberwell	1	Amphill R. D.	1
Hackney	1	<i>Chester</i>	
Lambeth	1	Wallasey C. B.	3
Paddington	1	Northwich R. D.	3
St. Marylebone	3	<i>Durham</i>	
Southwark	2	Darlington C. B.	1
Stepney	1	Jarrow B.	6
Westminster	7	Easington R. D.	2
Zusammen	18	South Shields R. D.	8
		Übertrag	24

	Fälle		Fälle
	Übertrag . . .		Übertrag . . .
<i>Essex</i>			
Ilford B.	1	<i>Suffolk West</i>	
Barking Town U. D.	9	Thedwastre R. D.	1
Woodford U. D.	1	<i>Surrey</i>	
<i>Kent</i>		Wimbledon B.	3
East Ashford R. D.	1	Leatherhead U. D.	2
<i>Lancaster</i>		Merton und Morden U. D.	1
Blackburn C. B.	2	Surbiton U. D.	1
Liverpool C. B.	6	Epsom R. D.	1
Manchester C. B.	2	<i>Sussex West</i>	
Ashton-under-Lyne B.	4	Horsham R. D.	1
Lytham St. Annes B.	1	<i>Warwick</i>	
<i>Middlesex</i>		Birmingham C. B.	8
Edmonton U. D.	2	Royal Leamington Spa B.	2
Hendon U. D.	3	Warwick B.	4
<i>Norfolk</i>		Warwick R. D.	1
Docking R. D.	1	<i>Worcester</i>	
<i>Northumberland</i>		Worcester C. B.	1
Morpeth B.	1	Bromsgrove R. D.	1
<i>Oxford</i>		<i>Yorks (West Riding)</i>	
Henley R. D.	4	Burley-in-Wharfedale U. D.	1
<i>Southampton</i>		Rotherham R. D.	2
Portsmouth C. B.	3	Zusammen . . .	101
Eastleigh und Bishopstoke U. D.	1		
Basingstoke R. D.	1		
<i>Stafford</i>		<i>Port Sanitary Districts</i>	
Wolverhampton C. B.	1	Port of London	1
Tipton U. D.	3	Tyne	5
Übertrag . . .	71	Zusammen . . .	6

Von 79 Fällen, die sich auf 36 Gruppen von 1—8 zusammengehörigen Fällen verteilen, werden die *epidemiologischen* und *klinischen* Daten *im einzelnen* mitgeteilt (Appendix 2, S. 108).

e) **Vereinigte Staaten von Nordamerika.** Unter den von der Psittacosis meistbetroffenen Ländern befinden sich auch die Vereinigten Staaten. Die hohe Zahl der Erkrankungen und die bedauerlichen Laboratoriumsinfektionen, die sich bei den mit Eifer aufgenommenen experimentellen Arbeiten ereigneten (s. Kap. IX), versetzten die Bevölkerung in größte Beunruhigung und veranlaßten die Gesundheitsbehörden zu raschem und energischem Eingreifen. Nach ARMSTRONG wurden in den Vereinigten Staaten — soweit erkannt und gemeldet — 74 Psittacosisherde mit 169 Erkrankungen, darunter 33 = 20% Todesfälle gezählt. Die Epidemie dauerte vom 23. 11. 29 bis 7. 5. 30 und befiel 15 Staaten und den Distrikt Columbia; die Verteilung im einzelnen findet sich in Tabelle 5. Wir verdanken die Einzelheiten den amerikanischen Gesundheitsbehörden, die dem einen von uns (BARROS) in entgegenkommendster Weise Einsicht in die amtlichen Unterlagen gewährten.

Zu diesen Fällen kommen noch 16 Laboratoriumsinfektionen mit 2 Todesfällen und 12 Verdachtsfälle, die von Schiffen eingeschleppt waren.

Tabelle 5. Die Psittacosisfälle (Todesfälle in Klammern) der Pandemie von 1929/30 in U. S. A., getrennt nach Staaten und Orten. (Ohne die Laboratoriumsinfektionen und Verdachtsfälle.)

Fälle		Fälle	
		Übertrag . . .	81 (10)
<i>Californien</i>			
Los Angeles	6 (1)	Ardsley	1
San Pedro	2	Irvington on Hudson	1
Alhambra	2 (1)	Yonkers	3 (1)
<i>Connecticut</i>		Johnstown	7 (1)
New Haven	5 (1)	Glan Falls	1
<i>Florida</i>		Yorkville	3
Miami	2 (2)	Spring Valley	4
<i>Illinois</i>		North Port	1
Long Point	1	Brooklyn	3
West Mont.	1	New York City	4 (1)
<i>Kansas</i>		Queens Village	5 (1)
Kansas City	2	Bronx	3
<i>Maine</i>		<i>New Jersey</i>	
Houlton	8 (2)	Camden	7 (3)
Oldtown	1	Asbury Park	2 (2)
<i>Maryland</i>		Atlantic City	1
Aberdeen	4	Hillsdale	1 (1)
Baltimore	17 (2)	<i>Ohio</i>	
Annapolis	3	Warren	3
Cambridge	2	Toledo	20 (5)
Crisfield	1	Zanesville	1
Washington D. C.	5	Porthmouth	1
<i>Massachusetts</i>		<i>Pennsylvania</i>	
Lexington	3	New Castle	2
Adams	4	Fresport	3 (1)
Newtonville	2	Corry	2 (2)
Boston	1	Philadelphia	2 (2)
Brookline	3	<i>Rhode Island</i>	
<i>Montana</i>		Brockfield	1
Roundup	2 (1)	Providence	4
<i>New York</i>		<i>Virginia</i>	
Hastings on Hudson	2	Newport	2
Youngstown	2		
		Zusammen . . .	169 (30)
Übertrag . . .	81 (10)		

f) **Frankreich.** Nach dem Monatsbericht der Hygienesektion des Völkerbundes ereigneten sich in Frankreich zu Beginn des Jahres 1930 7 Psittakosefälle in Paris, beobachtet von CARNOT, und 13 Fälle in *Le Havre*, von denen 4 Seeleute und 9 Laboratoriumsassistenten waren. Nach Erkundigungen, die BARROS persönlich im Institut Pasteur einzog und für die er Herrn LEGROUX zu Danke verpflichtet ist, sollen im einzelnen bekannt sein: 2 Fälle von VAUDREMIER Ende Dezember, 4 Fälle von CARNOT Anfang Januar, von denen einer tödlich verlief, ein Fall Ende Januar von PAGNIEZ, einer im Februar von RIVET, im ganzen also 8 Krankheitsfälle, die sich auf 5 Krankheitsherde verteilen. Sie standen alle in Beziehung zu Vögeln südamerikanischer Herkunft. Die Epidemie trat in *Le Havre* auf und griff auf Paris und das Personal des Instituts Pasteur über, das die ersten Untersuchungen über die Epidemie anstellte. Ein aus Brasilien kommendes Schiff lud 20 Papageien in *Le Havre* aus. Der Schiffseigentümer litt auf der Reise an fieberhafter Erkrankung, von der er aber geheilt wurde. Bei der Ankunft in *Le Havre* mußten 4 Mann der Besatzung in ein

Krankenhaus eingeliefert werden, von denen einer starb. Die Papageien wurden zu wissenschaftlichen Untersuchungen über die Psittacosis in das Institut Pasteur gebracht. Die Untersuchungen mußten aber abgebrochen werden, da 5 von 7 mitarbeitenden Personen erkrankten. Eine Bestätigung und Ergänzung dieser Angaben, die wir vom Institut Pasteur erbeten haben, steht bisher aus.

g) **Italien.** In Italien ereigneten sich im Oktober 1929 5 Fälle von Psittacosis, von denen 2 starben. Die Fälle wurden von VOLTERRA erkannt und am 30. 10. 29 der zuständigen Behörde gemeldet. In der Sitzung der Florentiner Accademia medico-fisica vom 30. 1. 30, wo VOLTERRA über die Fälle berichtete, schlossen sich SIGNORELLI und ORRICO der Diagnose Psittacosis an. Die Erkrankungen gingen nach den Ermittlungen der Gesundheitsbehörden von 7 Papageien aus, die einer frisch importierten, *in Genua ausgeladenen* Sendung von 500 brasilianischen Papageien entstammten. Unter diesen Umständen ist es als ein Glück zu bezeichnen, daß nicht noch mehr Fälle von Psittacosis in Italien aufgetreten sind. Nach einer freundlichen brieflichen Bestätigung von SIGNORELLI sind weitere Fälle in Italien nicht bekannt geworden.

h) **Schweiz.** In der Schweiz traten drei Herde auf, die sämtlich von ein und derselben Vogelhandlung ausgingen. Die Gesamtzahl der Fälle betrug 5, von denen 3 starben, darunter ein *Papageienzüchter* (ROCH und WOHLERS sowie Monatsbericht des Völkerbundes).

i) **Tschechoslowakei.** In der Tschechoslowakei traten 3 Epidemieherde mit 6 Erkrankungen auf, die sämtlich von kranken Papageien ausgingen; 2 davon ereigneten sich in Prag, einer in Moravska-Ostrawa. Alle Erkrankten wurden geheilt (DRBOHLAV und Monatsbericht des Völkerbundes).

k) **Niederlande.** In Holland zeigten sich die ersten Fälle Anfang Februar 1930 in Amsterdam.

Matrosen des Schiffes S. S. Eemland hatten in Bahia 6 Papageien gekauft, von denen 4 unterwegs starben. Von einem der überlebenden, aber kranken Tiere, ging eine Familienendemie aus, bei der beide Eltern und eine Tochter erkrankten, während die anderen 4 *Kinder nicht ergriffen* wurden.

Der andere Papagei befand sich nur 12 Stunden bei der Familie, die ihn gekauft hatte. Auch hier erkrankten 3 Personen, bei denen die Inkubation genau bestimmt werden kann: sie betrug 8, 9 und 10 Tage (HERDERSCHËE, PEETERS).

3 weitere Fälle ereigneten sich, ausgehend von einem kranken Papagei, im Haag. Von den insgesamt 9 Fällen starben 3. Da beim Aussprechen des Einfuhrverbots (15. 2. 30) noch eine Anzahl von Papageientransporten unterwegs war, mußten viele der gefangenen Tiere unterwegs eines grausamen Todes sterben. Die strenge Durchführung des Verbots aber schützte die Bevölkerung vor ähnlich bedauerlichen Fällen, wie sie in Deutschland vorkamen, als Ausnahmen von dem Verbot zugelassen wurden (s. Kap. IX).

l) **Dänemark.** Ein aus Südamerika kommender dänischer Dampfer, der die Häfen Buenos Aires, Santos, Rio de Janeiro und Bahia angelaufen war, nahm in Bahia 30 Papageien an Bord, die größtenteils erkrankten; einige starben schon wenige Tage, nachdem sie an Bord gekommen waren. Im Januar und Anfang Februar erkrankten 5 Mann der Besatzung an Psittacosis. Übertragungen auf die Bevölkerung in Dänemark konnten durch das Eingreifen der Hafensanitätsbehörde verhindert werden (Monatsbericht des Völkerbundes).

m) **Schweden.** In Schweden sind nach einem Bericht von VERA JOHNSON im Februar 1930 Psittacosisfälle aufgetreten. Auf einem aus Bahia kommenden Schiffe befanden sich in einem von 7 Seeleuten bewohnten Raume 4 in Brasilien gekaufte Papageien. 2 Tiere und 6 Mann erkrankten, einer der letzteren starb. 3 der Erkrankten wurden von JOHNSON im Hospital in Gothenburg beobachtet.

n) **Polen.** Aus Polen ist der Psittakosefall eines Arztes und seiner Frau mitgeteilt worden (Monatsbericht des Völkerbundes).

o) **Algier.** Nach den von RAYNAUD der Hygienesektion des Völkerbundes gegebenen Unterlagen ereigneten sich in Algier 9 Fälle mit 5 Todesfällen im Januar und Februar 1930. Dazu kommen 2 Verdachtsfälle. Dr. STÉFANOPOLI sah die ersten Fälle und erkannte sie als Psittacosis. Andere Fälle sahen Dr. COSMAN und Dr. COSTE. Die die Krankheit verursachenden Papageien stammten aus Südamerika. Auf einige epidemiologische Besonderheiten wird im Kapitel Epidemiologie näher eingegangen.

p) **Ägypten.** Nach KRICHEWSKI ereignete sich in Port Said ein Fall von Psittacosis bei einer Frau, die unter anderen Vögeln 3 Papageien und 2 kürzlich zugekaufte Wellensittiche besaß.

q) **Hawai-Inseln.** In Honolulu traten im Januar 1930 2 Psittacosisfälle auf, von denen einer tödlich endete.

r) **Canada.** Nach CHISHOLM brachte ein aus dem Orient kommender Dampfer eine große Zahl von Papageien nach Vancouver; verschiedene von den Tieren erkrankten und starben. In 5 Familien ereigneten sich zusammen 7 Psittacosisfälle. Vorher sollen schon im August 1929 zwei Fälle vorgekommen sein.

s) **Weitere Länder.** BARROS hat bei seinen Studien über die Ausbreitung der Psittacosis einige weitere Fälle in Erfahrung gebracht, über die Veröffentlichungen oder amtliche Meldungen bisher nicht vorzuliegen scheinen.

In *Spanien* wurde die Psittacosis Anfang 1930 in Madrid, Barcelona und Palma di Mallorca beobachtet. In *Portugal* soll sie in Lissabon und auf den Madeira-Inseln aufgetreten sein. In *Cuba* sollen im Norden der Insel durch ein fremdes Schiff eingeschleppte Fälle beobachtet worden sein.

Aus *Mexiko* wird ein tödlicher Fall von Psittacosis berichtet, der im Januar 1930 auftrat und ein Einfuhrverbot für Papageien nach sich zog; in Mittelamerika sollen auch in *San Salvador* und *Guatemala* Fälle beobachtet worden sein.

In *Brasilien* sind Psittacosisfälle erst im Februar in Rio de Janeiro und im April in Porto Alegre vorgekommen. Die Tatsache, daß die Mehrzahl der Psittacosiserkrankungen der letzten Pandemie von brasilianischen Papageien ausgegangen ist, daß aber menschliche Psittacosisfälle in dem ärztlich bestens versorgten Brasilien erst im Februar 1930 und zwar anscheinend durch Einschleppung von einem Dampfer aus, aufgetreten sind, ist von größtem epidemiologischen Interesse (s. Kapitel V).

III. Ursprung und Ursachen der Pandemie von 1929/30.

Eine *menschliche* Psittacosisepidemie würde sich am einfachsten und natürlichsten erklären, wenn man sie auf eine entsprechende *Seuche unter den Tieren* zurückführen könnte. Um zu erkennen, ob bei der letzten Pandemie ein solcher Zusammenhang bestanden hat, müßte man einen möglichst gründlichen Einblick in die Sammel- und Nistplätze der Papageien in ihren Ursprungsländern haben. Gerade diese bleiben aber dem menschlichen Auge meist verborgen. Da die Tiere

jedoch von ihren Nistplätzen aus gemeinsame weite Flüge unternehmen und in bebaute Felder einfallen, wäre vielleicht Gelegenheit, kranke Tiere, die nicht mehr die Kraft zum Rückfluge haben, oder verendete Tiere hier aufzufinden, und wenn derartige Funde sich plötzlich häuften, könnte man wohl mit Recht auf eine Seuche unter den Tieren schließen. Beobachtungen dieser Art liegen aus keinem einzigen Lande vor. In den Ursprungsländern der Papageien finden sich die Tiere fast in jedem Haushalt und überall in ländlichen Besitzungen; sie genießen hier oft große Freiheit. SCHOMBURGK (nach BRÄHM) beschreibt, wie diese Tiere, denen die Flügel nicht gestutzt werden, sich morgens unter die Flügel der wilden Papageien mischen, die über das Dorf hinwegziehen, und sich abends wieder in der Behausung ihres Herrn niederlassen. Bei einer so nahen Berührung der zahmen mit den wilden Papageien müßte eine Seuche unter den wilden Papageien auch auf die zahmen übergehen und damit in die Häuser der Menschen verschleppt werden. Auch nach dieser Richtung sind Beobachtungen nirgends gemacht worden. Herr Professor A. HASE, Berlin-Dahlem, der vom Ende des Jahres 1929 ab 9 Monate die mittelamerikanischen Staaten bereiste und in enger Gemeinschaft mit vielen einheimischen und deutschen Pflanzern gelebt hat, hatte die Freundlichkeit, auf unsere Bitte hin besondere Nachforschungen nach dieser Richtung hin anzustellen. Er bestätigte uns, daß die Psittacosis zur fraglichen Zeit in diesen Ländern ganz unbekannt war. Das Gleiche bestätigte uns auf unsere Anfrage Herr Prof. FICKER aus São Paulo.

Die Vermutung liegt nahe und ist mehrfach ausgesprochen worden, daß die Bevölkerung in den Heimatländern durch den engeren Kontakt mit den Tieren *immun* gegen die Psittacosis sein könnte oder wenigstens in *besonders leichter Form* erkrankt. In diesem Sinne verwertbar wäre vielleicht eine Information, die wir Herrn Dr. MÈNK vom Reichsgesundheitsamt verdanken. Herr Dr. M., der längere Zeit in Columbien gelebt hat, teilte uns mit, daß dort ziemlich häufig eine meist nicht schwere, grippeartige Erkrankung vorkäme, die im Volksmund „pajaro azul“ genannt würde, d. h. blauer Vogel, weil das Volk zwischen dieser Krankheit des Menschen und dem Umgang mit (kranken?) Papageien einen Zusammenhang annähme. Sollte diesem Volksglauben in der Tat eine richtige Beobachtung zugrunde liegen, so müßte wenigstens eine Häufung dieser leichten Form der menschlichen Erkrankung in der fraglichen Zeit aufgetreten sein. Aber auch dafür fehlen aus allen in Frage kommenden Ländern jegliche positive Unterlagen. Abgesehen davon scheint uns der Verlauf der Psittacosis in *Argentinien* wenig für eine Immunität der Bevölkerung gegenüber der Psittacosis zu sprechen. Argentinien ist zwar nur in geringem Grade ein Heimatland der Papageien. Aber gerade in jenen Bezirken, die der tropischen Zone am nächsten und in gleicher geographischer Breite wie Südbrasilien, Paraguay, Uruguay liegen, herrschte die Psittacosis unter der Bevölkerung in größter Ausdehnung und ebenso schwer wie in den europäischen Ländern und Nordamerika. In Argentinien sind die Papageien als Haustiere ähnlich verbreitet wie in den Hauptpapageienländern, und es wäre schwer verständlich, daß die Bewohner von Südbrasilien, Uruguay, Paraguay weitgehend immun, die von Nordargentinien voll empfänglich sein sollten.

Wir müssen daher zusammenfassend feststellen, daß in den letzten Jahren für Psittacosisepidemien unter den *Papageien* bestimmter Länder von keiner Seite und aus keinem Lande Unterlagen erbracht wurden, die uns den jüngsten

Ausbruch der Seuche unter den Menschen erklären könnten, und daß auch die Annahme einer Psittacosisimmunität der Bevölkerung in den Heimatländern der Papageien unsicher, wenn nicht unwahrscheinlich ist.

Der pandemische Ausbruch der Psittacosis im Jahre 1929 ließe sich sodann durch die Annahme erklären, daß möglicherweise nur die *Menschenpathogenität* des Virus zugenommen hat. Gegen diese Annahme spricht aber, daß da, wo die Krankheit in Papageienbeständen auftrat, sie vielfach verheerende Wirkungen anrichtete (s. BARROS, WELTMANN u. a.) und daß in der Mehrzahl der Fälle die Papageien, die menschliche Erkrankungen veranlaßten, auch selbst der Infektion erlegen sind.

Suchen wir nach weiteren epidemiologischen Tatsachen, die uns den pandemischen Ausbruch der Psittacosis erklären könnten, so wird unser Augenmerk immer wieder auf Argentinien und die große, im Spätsommer 1929 einsetzende argentinische Epidemie gelenkt (s. Kap. II). Die Tiere, auf die die Epidemien in Córdoba, Alta Gracia, Tucumán und Buenos Aires zurückgehen, stammten nach den von BARROS an Ort und Stelle angestellten Nachforschungen von einer Vogelhandlung in der Rivadavia-Gasse in Buenos Aires her. Dieses Geschäft, wie auch ein anderes in der Via Samiento in Buenos Aires bezog seine Tiersendungen aus einer Zentralhandelsstelle in Asuncion (Paraguay). Der Transport dieser Tiere erfolgt nicht auf dem Seewege, sondern durch die Zentraleisenbahn, bei der es an allen hygienischen Einrichtungen für diesen Zweck fehlt. Die Käfige mit ihrem Inhalt gelten wie totes Material schlechthin als Ware, werden nur nach dem Gewicht berechnet und dementsprechend behandelt. Die *Sterblichkeit unter den Papageien* in den Sammelstellen in Paraguay und Buenos Aires beträgt in der Regel bis zu 25%; sie war nach Angabe der Angestellten im Jahre 1929 aus unbekanntem Gründen noch höher und veranlaßte die Händler zu beschleunigtem Verkauf und — wie BARROS aus der Durchsicht der Zollerklärungen ersah — zu einer gesteigerten Wiederausfuhr der Papageien. Solche Gründe mögen auch mit die Veranlassung gewesen sein, jene im Lande umherziehende Vogelausstellung zu veranstalten (s. Kap. II), die für die Ausbreitung der Psittakose in Argentinien eine so verhängnisvolle Rolle gespielt hat. Damit soll gesagt sein, daß möglicherweise die seuchenhafte Ausbreitung der Psittacosis schon in den Sammelstellen begonnen hat und dann in der Ausstellung unter den Händen der in der Tierpflege unerfahrenen Aussteller ihren Höhepunkt gewonnen hat. Wie entscheidend die Ausstellung für die Ausbreitung war, geht überzeugend aus der Tatsache hervor, daß epidemische Häufungen der Psittacosis sich fast nur in den Städten ereigneten, in denen die Ausstellung sich aufhielt, während sonst aus Argentinien keine Nachrichten über Psittacosis vorliegen, sich also wohl höchstens einzelne unerkant oder unbekannt gebliebene Fälle ereignet haben dürften. Im Lande Argentinien wurde die „Pest“, die von der Vogelausstellung ausging, ja auch am schnellsten bekannt, und so kam es ganz von selbst zu einer Kaufsperre von Papageien im Innern des Landes. Aber im Ausland blieb die argentinische Epidemie unbekannt oder wenigstens unbeachtet, und das Ausland war daher nunmehr der einzige Abnehmer der Papageien. Darum warfen sich die argentinischen Händler mit größter Anstrengung auf den Export, und die Importeure, die Mannschaft und die Reisenden der Passagierschiffe machten von dem reichlichen Angebot um so mehr Gebrauch, als die Tiere wegen des „Käuferstreiks“ im Innern des Landes oft zu jedem Preise verkauft wurden.

Waren somit alle Voraussetzungen für eine massenhafte Einschleppung der Psittacosis in andere Länder gegeben, so brauchte nur noch der dort zu erwartende Ausbruch der Krankheit in der richtigen *zeitlichen* Folge einzutreten, um einen ursächlichen Zusammenhang glaubhaft zu machen. Und in der Tat: auf den Ausbruch der argentinischen Epidemie, die sich von Juli bis Oktober 1929 hinzog, folgte im Oktober und November der Ausbruch der Psittacosis in den anderen Ländern, besonders in Deutschland, England und Nordamerika, und fand mit dem Wirksamwerden der von diesen Ländern ausgesprochenen Einfuhrsperre sein rasches Ende. Der Kreis der Ursachen scheint damit befriedigend geschlossen und die Entstehung der letzten Psittacosispandemie geklärt. Denn wenn wir in der argentinischen Epidemie den Ausgangspunkt der Pandemie sehen, so brauchten wir kein gleichzeitig-unabhängiges Aufflackern der Psittacosis in der ganzen Welt anzunehmen. Vielmehr würde unter den unhygienischen Bedingungen, wie sie in der argentinischen Ausstellung herrschten, die Anwesenheit von einigen psittakosekranken Tieren genügt haben, um den epizootischen Ausbruch unter den Ausstellungstieren zu erklären. Und von dieser Quelle ausgehend, würde dann die Ausbreitung der Epidemie und Pandemie in klarer Folge abgelaufen sein.

Mit dieser verhältnismäßig einfachen Deutung der Zusammenhänge steht aber die Tatsache in Widerspruch, daß schon *vor* der argentinischen Epidemie und zu gleicher Zeit mit ihr eine gewisse Häufung einzelner Psittakosefälle in anderen Ländern festzustellen ist. Nach einer Pause von 7 Jahren seit dem letzten bekannt gewordenen Falle berichtet GULLAND 1924 zwei von einem *südafrikanischen* Papagei ausgegangene Erkrankungen in Edinburgh. Ein weiterer, 1926 von ALTON in Birmingham beobachteter, retrospektiv 1929 als Psittakose diagnostizierter Fall (THOMSON) ging von Papageien aus, die sich ein aus *Westafrika* zurückkehrender Engländer mitbrachte. Zwei von STOLKIND 1927 beobachtete Psittacosisfälle gingen auf einen in London gekauften Papagei unbekannter Art zurück. Nach dem im Auftrage des englischen Gesundheitsministeriums von STURDEE und SCOTT verfaßten Bericht ereigneten sich 2 Fälle im April 1928 in Dudley Port, ein Fall im Juli 1928 in Warwick, ausgehend von einem frisch importierten *westafrikanischen* Papagei, ein Fall im November 1928 in Birmingham, weitere Fälle im Januar 1929 in Birmingham und Worcester, im Juli 1929 in Weaverham, im September 1929 in Birmingham. Ebenso kamen in Deutschland und Österreich *vor* der argentinischen Epidemie oder *gleichzeitig* mit ihr einzelne Fälle von Psittacosis im Jahre 1929 vor: im April und Juli in Hamburg (BRAUER und LE BLANC, HEGLER), im April in Duisburg (ELKELES), im Mai in Graz (WIDOWITZ), im August in Wien (WELTMANN). Diese durch einwandfreie Beobachtung belegten Fälle dürften noch nicht einmal erschöpfend sein. Denn bedenkt man, welche Bemühungen es selbst bei den in *epidemischer Häufung* auftretenden Psittacosisfällen gekostet hat, die Diagnose zu stellen und die Ärzteschaft von ihrer Richtigkeit zu überzeugen, so ergibt sich, daß *sporadisch* auftretende Fälle nur geringe Aussicht haben, richtig erkannt zu werden. Es werden sich daher *vor* der argentinischen Epidemie und mit ihr gleichzeitig offenbar noch andere als die genannten Fälle ereignet haben.

Wie groß auch immer zahlenmäßig die Bedeutung der *argentinischen Epidemie* für die Erkrankungen in anderen Ländern gewesen sein mag: wir können auf Grund dieser Feststellungen in ihr *nicht die einzige Quelle der Pandemie* sehen.

Wir werden vielmehr zu der Ansicht gedrängt, daß unter dem Dunkel, das auch sonst über den Ursachen der periodischen Wiederkehr der Seuchen liegt, die Psittacosis schon vor dem Jahre 1929 an einer Stelle oder an mehreren Stellen der Welt gleichzeitig aufgeflackert ist. Die argentinische Epidemie würde bei dieser Betrachtung den anderen gleichzeitigen und früher liegenden Fällen epidemiologisch *gleichgeordnet* sein und nur einen Teilausschnitt aus der Zahl der Herde darstellen. Ihre besondere Bedeutung läge darin, daß die Psittacosis hier durch den Einbruch in eine Vogelausstellung von Tausenden von Vögeln zu einem Seuchenherd von *ungewöhnlichem Umfang* wurde. Sie stellt darin aber nur einen extremen Fall dar, so wie ein Herd von *einem* kranken Papagei und *einem* kranken Menschen das andere Extrem darstellt. Zwischen beiden liegen alle Übergänge, angefangen mit den von Vogelhandlungen und kleinen Ausstellungen ausgehenden Massenerkrankungen bis zu den Familien-erkrankungen verschiedenster Art.

Das Fehlen aller unmittelbaren Beobachtungen über ein gehäuftes Sterben der Papageien in ihren Heimatländern macht es leider zur Unmöglichkeit zu erkennen, *an welcher Stelle oder welchen Stellen* jenes neuerliche Aufflackern der Psittacosis unter den Tieren erfolgt ist, das wir auf Grund der epidemiologischen Tatsachen annehmen müssen. Der Verdacht richtet sich in erster Linie auf Brasilien, weil die Mehrzahl der menschlichen Infektionen bei der letzten Epidemie, wie auch bei den meisten früheren Epidemien, von *Amazonenpapageien* ausgegangen ist und diese Gattung daher als besonders empfänglich gilt. Hierbei muß jedoch berücksichtigt werden, daß diese wegen ihrer Schönheit, Gelehrsamkeit und vergleichsweise Billigkeit sehr beliebte Papageiensorte *am meisten gekauft* wird und vielleicht nur darum so oft die Quelle menschlicher Infektionen ist. Neben den brasilianischen Papageien finden wir auch, und zwar gerade bei den *Frühfällen* (s. o.) afrikanische Papageien als Quelle menschlicher Psittacosisherde, und unter den nordamerikanischen Fällen werden in nicht ganz geringer Zahl auch mittelamerikanische Spielarten als Krankheitsquelle angegeben. Da nun, wie erwähnt, aus *keinem* Lande positive Unterlagen für eine Psittacosisepidemie unter den wilden Papageien vorliegen, so bleibt man schon aus diesen Gründen über den Ursprung der Pandemie auf Vermutungen angewiesen. Ein klares Urteil wird aber noch besonders durch die Möglichkeit erschwert, daß kranke Papageien, gleichgültig woher sie *stammen* mögen, sich erst auf dem gemeinsamen Transport, im Zwischenhandel oder bei dem Vogelhändler, von dem sie im Einzelhandel bezogen werden, *an Tieren anderer Herkunft angesteckt* haben. Die äußeren Bedingungen sind meist dafür günstig, da ein Zusammensetzen verschiedener Gattungen öfters vorkommt und da auch bei den nach Gattungen getrennt sitzenden Tieren die Reinigung der Käfige und die Fütterung von denselben Personen ausgeführt wird. Außerdem kann durch das nahe Beieinanderstehen der Käfige und durch das Flügelschlagen, Schreien und Spucken der Tiere das Virus leicht von einem Käfig auf den anderen übertragen werden. Ein Beweis für diese Möglichkeit sind Beobachtungen, wie sie z. B. bei der von BADGER beschriebenen Warenhausepidemie gemacht wurden.

Auf der Abteilung für Vogelverkauf waren von einem Vogelimporteur Ende November 1929 zwölf Papageien bezogen worden. Zwei Tiere waren bei Eintreffen krank und wurden zurückgesandt. Acht weitere Tiere erkrankten bald danach und verendeten. Von diesen

Tieren wurden 10 (von 40) Wellensittichpärchen und 5—10 (von 60—70) Kanarienvögel angesteckt und verendet. Besonders von den angesteckten Wellensittichen ging eine große Zahl von menschlichen Psittacosisfällen aus.

Bei dieser Lage der Dinge bleibt es daher bis zum Bekanntwerden weiterer klärender Beobachtungen ungewiß, von wo die letzte Psittacosiswelle ihren *Ursprung* genommen hat.

IV. Die Bedeutung der Psittacosis.

Die besondere Bedeutung der Psittacosis für den Menschen liegt nicht so sehr in der Zahl der Erkrankungen, da diese wegen der seltenen Übertragung von Mensch zu Mensch meist gering bleibt, als vielmehr in ihrer außerordentlichen Sterblichkeit, in der sie nur von wenigen anderen Infektionskrankheiten erreicht wird.

Die letzte Pandemie stellt allerdings auch hinsichtlich der Zahl der *Erkrankten* alle früheren Epidemien in den Schatten. Seit 50 Jahren kennen wir das Krankheitsbild der Psittacosis. In dieser Zeit bis zur letzten Pandemie sind etwa 200 Fälle — die genaue Zahl läßt sich nicht ermitteln (s. Kap. II) — im Schrifttum mitgeteilt worden. Die Letalität dieser früheren Fälle freilich beträgt etwa 25—30%.

Für die letzte Pandemie schätzt der Bericht des Völkerbundes vom 15. 4. 30 die Gesamtzahl der Erkrankungen auf 350—400. Die Letalität wird mit 35—40% angegeben. Legt man jedoch die von uns ermittelten gesicherten Fälle und die mit Vorsicht geschätzten Zahlen zugrunde, so ergeben sich allein für Argentinien 150, Deutschland 215, England 125, Nordamerika 185, d. h. zusammen 675 Fälle. Man kann also mit den rund 100 Fällen der übrigen Welt die Gesamtzahl auf 750—800 Fälle berechnen. Die Letalität, die natürlich im einzelnen schwankt, dürfte nach den übereinstimmenden deutschen, englischen und nordamerikanischen amtlichen Berechnungen etwa 20% betragen. BARROS vergleicht die Psittacosisepidemie mit der letzten Gelbfieberepidemie in Brasilien, wo auf Grund ähnlicher Erkrankungszahlen von staatswegen eine großzügige Bekämpfung und Erforschung der Krankheit unternommen wurde, während gegenüber der Psittacosis in Argentinien eine ähnliche Aktivität in der Bekämpfung und Erforschung zu vermissen gewesen sei. Offenbar hat das vor allem an den Zweifeln gelegen, mit denen die Behörden lange Zeit dieser Krankheit begegneten; auch war ja auf Grund aller früheren Erfahrungen anzunehmen, daß ein so heftiger Ausbruch der Krankheit, wie die letzte Pandemie, im Gegensatz zum Gelbfieber ein einmaliges oder sehr seltenes Ereignis darstellte.

Psittacosisepidemien haben aber nicht nur für die menschliche Gesundheit eine große Bedeutung, sondern spielen auch in der *Wirtschaft* vieler Länder eine große Rolle. Welchen Umfang der Vogelhandel z. B. in Deutschland hat, geht aus den Mitteilungen hervor, die K. und R. NEUNZIG in der Sitzung der Berliner mikrobiologischen Gesellschaft vom 13. 1. 30 und in dem Blatt „Die gefiederte Welt“ gemacht haben, und die uns von einem bekannten Berliner Vogelgroßhändler bestätigt und ergänzt wurden. Allein in Berlin sollen danach im Jahre vor der letzten Epidemie 5000—6000 Amazonenpapageien, 2000 bis 3000 südamerikanische Sittiche, 3000 indische Sittiche, 8000—10 000 Wellensittiche, 400—500 Graupapageien, 500 Kakadus umgesetzt worden sein. Ein

großer Teil dieser Tiere geht allerdings nach anderen deutschen Städten und nach dem Ausland, da ja Deutschland auch im Zwischenhandel eine bedeutende Rolle spielt. Danach kann man ermessen, wie groß die Einfuhr in den Hafenstädten, besonders in Hamburg, ist. Hier muß man allein für die sehr teuren Graupapageien (der Preis beträgt im Einzelhandel kaum weniger als 100 R.M. für ein Tier, oft wesentlich mehr) mit einer jährlichen Einfuhr von 10 000 bis 15 000 Tieren rechnen, für Kakadus mit einer Einfuhr von 20 000—30 000 Tieren. Der Umfang des Papageienhandels wird auch dadurch wesentlich erhöht, daß seit einer Reihe von Jahren in zunehmendem Maße die sehr beliebten Wellensittiche in verschiedenen europäischen Ländern (Deutschland, Frankreich, Holland, Belgien) von Händlern und Privaten gezüchtet werden. In Nordamerika wurden nach den Angaben des „Bureau of Biological Survey of the United States Department of Agriculture“ im Jahre 1929 50 000—60 000 Tiere aus der Familie der Papageien eingeführt. In England hat nach Mitteilung von E. F. HAMMONDS ein einzelner Importeur Anfang 1930 fast 5000 Papageien verkauft; er schätzt, daß es in England etwa 100 000 Papageienbesitzer gibt (Information von BARROS).

Beim Auftauchen von Nachrichten über Psittacosisfälle wird der Vogelhandel alsbald empfindlich getroffen und kommt, wenn die Nachrichten sich bestätigen und häufen und wenn schließlich sogar eine Einfuhrsperre angeordnet wird, rasch ganz zum Erliegen. In einem solchen Falle ist nicht nur der einträglichste Teil des Geschäfts in den Vogelhandlungen lahmgelegt, sondern das Publikum scheut sich auch vor dem Ankauf anderer Vögel, wenn es in der Vogelhandlung Papageien sieht, ja es scheut sich aus Furcht vor Ansteckung überhaupt, die Vogelhandlung zu betreten. Der Stillstand im Papageienhandel und Rückgang des Geschäfts im gesamten Vogelhandel zieht auch den Rückgang anderer Industrien nach sich, wie der Käfig- und Napffabrikation, des Futterhandels u. a. In kleineren Städten kann es zu einer weit um sich greifenden Beeinträchtigung des Geschäftslebens kommen. BACHEM schildert das bei Gelegenheit der Zülpicher Epidemie wie folgt: „In der Stadt Zülpich bedurfte es keiner Warnung vor der Krankheit, da eine Panik ausgebrochen war, wie man sie sonst nur bei gemeingefährlichen Krankheiten kennt. Die Stadt Zülpich wurde gemieden, der Geschäftsverkehr stockte vollständig, die behandelnden Ärzte verloren ihre Praxis.“

Auf diese Weise kann dem Handel und der Industrie der betreffenden Länder ein empfindlicher Schaden zugefügt werden. Dazu kommen die unproduktiven Ausgaben, die den Behörden und den einzelnen Familien aus der Durchführung der öffentlichen Maßnahmen zur Bekämpfung der Epidemie, aus Krankheit, Invalidität und Tod erwachsen.

Diesen Schäden steht bei der letzten Psittacosispandemie der freilich teuer erkaufte Gewinn gegenüber, daß die Öffentlichkeit aller Länder in einem bisher noch nicht erreichten Maße auf die Krankheit aufmerksam geworden ist, daß Einzelfälle, die sich in Zukunft ereignen sollten, leichter von den Ärzten richtig erkannt werden werden, daß durch internationale Vereinbarungen und gesetzliche Bestimmungen über den Vogeltransport der Ausbreitung der Seuche wirksamer entgegengetreten werden wird, als es bisher der Fall war, und daß schließlich auch die Forschung über das Wesen und die Übertragungswege der Krankheit wesentlich gefördert worden ist.

V. Epidemiologie.

Wie in Kapitel III hervorgehoben wurde, ist ein gehäuftes Sterben unter den wild lebenden Papageien nicht beobachtet, jedenfalls nicht mitgeteilt worden. Anscheinend ist auch in früheren Epidemien nichts darüber bekannt geworden. Man muß sich daher auch die Frage vorlegen, ob die Psittacosis überhaupt als *Seuche* unter den wilden Papageien vorkommt. Es wäre denkbar, daß die natürlichen Lebensbedingungen den Tieren einen weitgehenden Schutz gegen die Erkrankung bieten und daß es erst eines **Wechsels der Lebensbedingungen** bedarf, um die Psittacosis zum Ausbruch gelangen zu lassen. Wie empfindlich die Papageien gegenüber den psychischen Insulten der Gefangenschaft, gegenüber Transportschäden, klimatischen Unbilden und Futterfehlern sind, ist ganz allgemein bekannt. Ungünstige Transport- und Klimaverhältnisse dezimieren Papageiensendungen, vernichten sie manchmal ganz oder nahezu völlig. Selbst von den lebend ans Ziel gelangten Tieren sterben noch viele; andere leiden zunächst an Lungen- oder Darmerscheinungen, ehe sie völlig genesen und an die neue Umgebung angepaßt sind. Aus diesen Erfahrungen müssen wir schließen, daß auch der Ausbruch von *Psittacosis* durch solche Umstände wesentlich gefördert werden kann.

Wie fast alle vorausgegangenen Epidemien, fällt auch die letzte Pandemie in die Herbst- und Wintermonate — einschließlich der argentinischen Epidemie, da ja in diesem Lande die Monate Juli, August, September die Wintermonate sind. Kleinere Einzelherde kommen wohl öfters auch in klimatisch günstigeren Jahreszeiten vor, aber größere Sommerausbrüche, wie z. B. die Zülpicher Epidemie im Mai 1909, sind entschieden selten. Es ist daher nicht unwahrscheinlich, daß besonders der *Klimawechsel* eine wesentlich unterstützende Rolle für den Ausbruch der Krankheit bei den Tieren spielt. GORDON konnte auch bei seinen experimentell infizierten Wellensittichen bei kaltem Wetter eine gesteigerte Mortalität beobachten. Da die Übergangs- und Wintermonate außerdem auch beim *Menschen* eine besondere Disposition für Erkrankungen der Atmungsorgane schaffen und die Lungen von der Psittacosis wesentlich betroffen werden, so wäre möglich, daß die beiden ungünstigen Umstände im Verein den Ausbruch der Psittacosis begünstigen. BARROS stand bei der Epidemie in Córdoba unter dem entschiedenen Eindruck, daß die gleichzeitig herrschende Grippe wesentlich fördernd auf die Ausbreitung der Psittacosis gewirkt hat.

Ort der Infektion. An diese Erklärung des *Ausbruchs der Krankheit* schließt sich die Frage, wo die Tiere den *Krankheitskeim aufnehmen*. Eine große Zahl der psittakosekranken Tiere ist erst nach überstandenen Transport, zum Teil erst nach längerem Aufenthalt in ihren Bestimmungsländern unter den Augen der Händler oder erst in den Haushalten der Käufer erkrankt, und es fragt sich, *wo sie infiziert* worden sind.

In den meisten der sehr zahlreichen, im Schrifttum niedergelegten kasuistischen Mitteilungen finden sich keinerlei Unterlagen zur Beantwortung dieser Frage, und es kann nicht entschieden werden, ob die Epidemietiere¹ den Psittacosiserreger in der Heimat, auf dem Transport oder erst in ihrem

¹ Als Epidemietiere werden hier diejenigen Papageien bezeichnet, von denen menschliche Psittacosiserkrankungen ausgegangen sind.

Bestimmungsland aufgenommen haben. In manchen Fällen bleibt es besonders unklar, wie das Psittakosevirus zu dem oder den Papageien Eingang gefunden hat.

So gibt WIDOWITZ an, daß in der hygienisch einwandfreien Grazer Wellensittichzuchterei, in der im Mai 1929 9 Wellensittiche starben und 3 Menschen an Psittacosis erkrankten, sämtliche Tiere aus eigener Zucht stammten und nur ein einziger Sittich im Januar, also 4 Monate vorher aus einer *Mainzer* Zuchterei zugekauft worden war.

LÖNS und KRUCHEN berichten von der Erkrankung einer Familie, die in einem fensterlosen Raum von etwa 30 cbm Inhalt 7 Vögel verschiedener Art, darunter 4 Papageien, ferner 6 Affen und 1 Ameisenbär hielt. Die Papageien befanden sich zum Teil seit über 1, zum Teil seit über 2 Jahren bei der Familie. Ende Dezember 1929 erkrankte einer der Sittiche mit allgemeinen Krankheitserscheinungen und stinkenden Durchfällen und starb am 1. 1. 30. Um die gleiche Zeit erkrankten 4 Personen des Haushaltes an Psittacosis.

Solche Beobachtungen sind recht auffallend. Es fragt sich, ob, wenn schon nicht durch Zukauf von Tieren, so doch vielleicht durch *Anschaffung von Gegenständen oder Futter aus einer infizierten Vogelhandlung in der Epidemiezeit* Psittakosevirus in die Tierräume der Familien eingeschleppt worden ist. Man könnte zweifeln, ob es überhaupt möglich ist, daß die Tiere so lange Zeit das Virus in sich getragen haben, wenn nicht andere Beobachtungen deutlicher darauf hinwiesen, daß tatsächlich ein *monatelanges Trägertum* vorkommt.

Nach HUTCHISON, ROWLANDS und LEVY SIMPSON ging ein Londoner Psittacosisfall von einem Graupapagei aus, der 14 Monate vorher an der Goldküste von Afrika gefangen worden war. Der Vogel war bei der Gefangennahme krank und brauchte einige Wochen, um sich zu erholen. Er erschien danach völlig gesund und kam im Mai 1929 zu seiner Besitzerin nach England. Hier hatte er gelegentlich leichte Anfälle von Durchfall, die man mit der Mauserung in Zusammenhang brachte, zeigte im übrigen aber keinerlei Krankheitserscheinungen. Eines Tages, am 1. 1. 30, wurde die Besitzerin von dem Papagei in die Zunge gebissen und erkrankte am 19. 1. schwer an Psittacosis. „Es ist interessant“, sagen die Autoren, „daß das Tier eine Zeitlang auch von mehreren anderen Familienmitgliedern gehätschelt und gepflegt wurde, ohne daß diese erkrankten. Es scheint danach, daß bei Virusträgern der Kontakt, um die Krankheit auszulösen, erheblich inniger sein muß, als bei frisch importierten kranken Vögeln.“ Vielleicht lag hier eine *chronische Krankheit* des Papageis vor.

Zwei andere Psittacosispatienten HUTCHISONs hatten im September 1929 drei Papageien, die schon 2—3 Monate vorher importiert worden waren, gekauft. Einer der Papageien, der „blaß“ aussah, aber keine bestimmten Krankheitszeichen bot, wurde bei seinem Besitzer 3 Monate später, also 6 Monate nachdem er ins Land gekommen war, akut krank und starb nach 4 Tagen. Der zweite Papagei, der ganz gesund erschienen war, starb ebenfalls (der dritte wurde bei voller Gesundheit aus Sicherheitsgründen getötet).

In einem von STURDEE und SCOTT und SAGE SUTHERLAND mitgeteilten Fall infizierte sich im Februar 1930 ein Mann an einem Papagei, den er im April 1929 von einem Händler gekauft hatte und den dieser, wie er aussagte, schon 8—9 Monate vorher erworben hatte. Zwei Tage nachdem der Papagei zu seinem letzten Käufer gekommen war (April 1929), litt er 3—4 Tage an Durchfall, war aber dann bei bester Gesundheit. Ende Januar 1930 hörte er zu sprechen auf, verweigerte die Nahrung und nahm an Gewicht ab; am 21. 2. trat Schnupfen und blutiger Durchfall hinzu, und am 23. 2. starb das Tier. Am 25. 2. erkrankten sein Besitzer und 3 weitere Personen an Psittacosis.

Sprechen solche Beobachtungen bereits sehr dafür, daß bei der Übertragung der Psittacosis *Virusträger unter den Tieren* eine wichtige Rolle spielen, so wird diese Annahme weiterhin durch jene Fälle gestützt, wo *durch völlig gesund erscheinende Tiere menschliche Erkrankungen ausgelöst* worden sind.

Ein Beispiel dieser Art ist die 26 Personen umfassende Zülpicher Epidemie des Jahres 1909, wo die beiden Wellensittiche trotz anscheinender Gesundheit hoch infektiös gewesen sein müssen, da in vielen Fällen ein kurzer Aufenthalt im Zimmer zur Infektion der Menschen genügte. Weitere Beispiele sind die von ELKELES beschriebene Endemie in Neukölln und eine von HEGLER beschriebene Endemie in Hamburg (Herd Ernst H.). Eine frühere Beobachtung dieser Art findet sich bei LEICHTENSTERN (1898, Herd in Köln, Bismarckstr. 90).

Auch THOMSON und HILLIER sowie ARMSTRONG äußern sich dahin, daß in England und U. S. A. in einigen Fällen die Krankheit von gesund erscheinenden Papageien oder Keimträgern ausgegangen ist.

Wenn dem Augenschein nach gesunde Tiere die Krankheit übertragen, so kann zunächst ein solcher Tatbestand vielleicht gelegentlich dadurch *vertäuscht* werden, daß bei leichtem, abortivem Verlauf der Psittacosis und gleichzeitiger unsorgfältiger Beobachtung des Tieres *der Besitzer die Erkrankung nicht bemerkt*. Andernfalls erscheinen epidemiologisch 3 Möglichkeiten gegeben:

1. daß das Tier sich im Inkubationsstadium befindet — dann wird es später in der Regel erkennbar erkranken;
2. daß das Tier die Krankheit überstanden hat und Dauerausscheider ist;
3. daß das Tier das Virus, ohne zu erkranken, aufgenommen hat und Virus-träger ist.

Einige Beobachtungen und Erwägungen sprechen dafür, daß alle 3 Möglichkeiten vorkommen.

1. KALIEBE beschrieb einen Fall, bei dem das Tier sorgfältig beobachtet und gepflegt wurde und bei dem die Krankheitsdaten genau festgelegt sind. Am 6. 12. erwarb Frau H. ihren Papagei und beschäftigte sich sehr viel mit dem Tier. Am 21. 12. wurde es erkennbar krank und schon am 22. 12. starb es. Die Besitzerin erkrankte am 25. 12. Nach der überwiegenden Mehrzahl aller Beobachtungen ist eine Inkubation von 4 Tagen beim Menschen sehr ungewöhnlich und daher zunächst nicht wahrscheinlich. Viel eher ist anzunehmen, daß das Tier die Besitzerin bereits *in der Inkubation angesteckt* hat.

2. Für ein die Psittacosiserkrankung überdauerndes Vorhandensein von infektiösem Virus im genesenen Tier sind sichere epidemiologische Beobachtungen schwer nachzuweisen. Kontaktversuche von PESCH und ELKELES (s Kap. VIII) sprechen dafür, daß Psittakosetiere nach Überstehen der Krankheit andere Tiere noch anstecken können.

3. ADAMY berichtet von 2 Epidemietieren, die als Virusträger in Frage kommen. „Fall 8 hatte den Vogel, der schon $\frac{1}{2}$ Jahr in einem Privathaushalt gewesen war, ohne Infektionen zu setzen, Mitte Dezember 1929, zu einer Zeit, wo die ersten Psittacosisfälle hier von uns beobachtet wurden, aus einer Vogelhandlung bezogen, in der offensichtlich die Infektion seines Vogels durch gemeinsame Unterbringung mit frisch importierten infizierten Papageien stattgehabt hatte. Fall 9 hatte seinen Papagei, der schon seit einem Jahre in seinem Besitz war, von November 1929 bis Anfang Januar 1930 an einen Vogelhändler zum Anlernen anderer Papageien verliehen und war einen Monat nach Rückkehr des Vogels in die Wohnung an Psittakose erkrankt. Beide Papageien sollen nie sichtbar krank gewesen sein. Der Papagei von Fall 8 befindet sich seit Anfang März 1930 in unserer Beobachtung, er hat hier keine Krankheitszeichen geboten.“

ARMSTRONG erwähnt 3 Psittacosisfälle, die von einem gesund erscheinenden Kanarienvogel ausgingen. Der Käfig des Kanarienvogels hing in der Vogelhandlung in der Nähe eines kranken Papageis. Zwei der Patienten hatten den Kanarienvogel in dem Laden selbst ausgesucht, könnten sich hierbei also an dem kranken Papagei angesteckt haben. Aber der dritte Patient, der nicht in der Vogelhandlung gewesen war und nur mit dem gesunden Kanarienvogel in Kontakt gekommen war, erkrankte gleichzeitig mit den anderen beiden an Psittacosis. Dieser also wohl sicher, wahrscheinlich aber alle 3, haben sich an dem gesunden Kanarienvogel angesteckt.

Für die Epidemiologie der Psittacosis ergibt sich aus diesen Beobachtungen namentlich die wichtige Tatsache, daß *die Psittacosis in gewissen Fällen auch von für das Auge gesunden Tieren übertragen werden kann*, sei es, daß die Tiere sich in der Inkubation befinden, sei es, daß sie reine passive Virusträger sind, sei es, daß sie durch Überstehen der Krankheit zu Virusträgern geworden sind. Wie lange in solchen Fällen die Infektiosität bestehen bleibt, läßt sich nach den bisherigen Erfahrungen nicht entscheiden und ist sicherlich nach Lage des Falles und individuell ebenso verschieden wie bei den meisten übertragbaren

Krankheiten des Menschen und der Tiere. Von großem Einfluß wird der Grad der Ausheilung sein. Je vollständiger sie ist, um so vollständiger wird vermutlich das Virus verschwinden, während gewisse klinische „Restzustände“ namentlich an den Atmungs- und Verdauungsorganen die Infektiosität länger unterhalten. Ferner ist auf Grund epidemiologischer Beobachtungen anzunehmen, daß der Grad der Infektiosität gewissen Schwankungen unterliegt, daß z. B. die Tiere zu manchen Zeiten infektiöser sind als zu anderen, daß Schäden durch ungünstige Witterung oder falsche Ernährung die Infektiosität vorübergehend erhöhen können. Auch wird zum Zustandekommen der menschlichen Erkrankung die Innigkeit des Kontakts mit dem Tier bei den Virusträgern größer sein müssen als bei kranken Tieren. Und schließlich ist auch die Disposition der Ansteckungsgefährdeten zu berücksichtigen, die individuell und zeitlich verschieden sein kann.

Die Wege der Übertragung sind mannigfaltig. Am häufigsten führt der *direkte Kontakt* mit dem kranken Tier zur Erkrankung, und besonders groß ist die Infektionsgefahr, wenn das Virus durch Biß (Zunge, Finger) übertragen wird. Aber auch auf *indirektem* Wege kann die Psittacosis auf den Menschen übertragen werden.

Bei der von BACHEM geschilderten Entstehungsgeschichte der Zülpicher Epidemie sehen wir, daß zahlreiche Erkrankte sich nur einmal am Beerdigungstage in dem Papageienzimmer aufgehalten haben. Da sie dort zur Trauerfeier zusammengekommen waren, ist es wenig wahrscheinlich, daß sie sich mit den Tieren näher beschäftigt haben. Trotzdem genügte der in manchen Fällen nur kurze Aufenthalt in diesem Zimmer zur Infektion. FINKLER, der die Epidemie gemeinsam mit BACHEM und SELTER beschrieben hat, erwähnt ausdrücklich, daß hier eine Pneumonieform vorliege, die durch die Luft übertragen werde (S. 590). — In einem Fall von HORDER (Fall 2) war der Patient nicht in Kontakt mit dem Papagei gekommen, sondern hatte sich nur in dem Zimmer aufgehalten, in dem der Papagei sich frei bewegen durfte. — In einem anderen, von STURDEE und SCOTT erwähnten Fall hatte der Patient sich in einem Lokal infiziert, in dem sich ein kranker Papagei befand; er hatte dort nur Bier getrunken und versicherte, mit dem Tier in keinerlei Berührung gekommen zu sein; in zwei weiteren Fällen nehmen STURDEE und SCOTT (S. 21) ebenfalls eine indirekte Übertragung an. — Auch CARLEBACH und MARKOWICZ berichten, daß ihre Patienten mit den kranken Tieren wenig oder gar nicht in Berührung gekommen seien. — Unter den 17 Erkrankungen, die BADGER bei Gelegenheit der von ihm beschriebenen Warenhausepidemie sah, waren 4 Patienten, die nach ihren Angaben keinen direkten Kontakt mit den Tieren hatten, aber in dem Ausstellungsraum arbeiteten. — Auch VOLTERRAs Fälle sollen keinen Kontakt mit den kranken Tieren gehabt haben. — Ganz besonders eindrucksvoll ist die Hausepidemie im Hygienic Laboratory, jetzigen National Institute of Health, die McCoy eingehend studiert und beschrieben hat. Hier ereigneten sich bei Gelegenheit des experimentellen Arbeitens über Psittacosis zwischen dem 25. 1. und 15. 3. 30 11 Fälle von Psittacosis unter dem Personal. Von diesen 11 Personen hatten nur 2 mit den kranken Papageien zu tun, ein weiterer bekam nur die Kulturen in die Hand, die noch dazu sämtlich keine ätiologische Bedeutung für die Psittacosis hatten. Alle anderen hatten nichts mit den Psittakosefällen zu tun; sie waren zwar in dem Hause tätig, in dem die Experimente ausgeführt wurden, hatten aber zu den Experimentierräumen keinen Zutritt.

Diese Beispiele zeigen, daß die Übertragung der Psittacosis auf den Menschen nicht nur durch direkten Kontakt zustande kommt. Die Erklärung muß darin gesehen werden, daß das Virus von dem kranken Tiere in die Umgebung, d. h. in die Luft und auf die Gegenstände der Außenwelt gebracht werden und dort eine Zeitlang infektiös bleiben kann. Der Verdacht richtet sich in erster Linie auf die *Exkremente und den Speichel* der Tiere als Träger des Virus, und das Tierexperiment bestätigt diese Annahme (s. Kap. VIII). Durch das Sprechen,

Schreien und Spucken¹ der Tiere werden Tröpfchen des Speichels und Rachenschleims, durch das heftige Flügelschlagen Kotteilchen in die Umgebung gebracht. SELTER zeigte, daß auf die Rachenschleimhaut von Graupapageien aufgepinselte *Prodigosubacillen* innerhalb von 3 Stunden durch auf dem Boden aufgestellte Agarplatten in 2 m Entfernung von dem Käfig nachweisbar waren. Oft auch dürfen sich die Tiere frei im Raume bewegen und können die Gegenstände im Zimmer oder Eßwaren noch unmittelbarer infizieren. Unter diesen Umständen darf auch die Möglichkeit nicht übersehen werden, daß das Virus aus dem Papageienzimmer *vom Menschen in andere Räume und andere Häuser verschleppt* wird und hier Infektionen hervorruft. Räumlich getrennte Infektionen werden im allgemeinen ohne weiteres als *Übertragungen von Mensch zu Mensch* angesehen. Nach dem Gesagten empfiehlt es sich, gegebenenfalls auch die *Möglichkeit einer räumlichen Verschleppung des Virus* in Betracht zu ziehen. Die Tatsache andererseits, daß öfters Personen durch kurzen Aufenthalt im Papageienzimmer ohne Berührung des Tieres erkrankt sind und daß bei der menschlichen Infektion die Erkrankung der Lungen das Krankheitsbild beherrscht, macht es wahrscheinlich, daß *der Infektion durch die Luft, d. h. durch Einatmung des Virus eine große Bedeutung zukommt*.

Nicht nur die lebenden Tiere, sondern auch die *verendeten* Tiere und Teile des Körpers, wie Federn, können die Krankheit übertragen. So kommt es vor, daß Personen, die mit dem lebenden Papagei nichts zu tun gehabt haben, sondern nur die Aufgabe hatten, das tote Tier zu vergraben, angesteckt worden sind. Fälle dieser Art berichten u. a. STURDEE und SCOTT (S. 21), MALENCINI, HUTCHISON mit ROWLANDS und LEVY SIMPSON. Auch in dem von uns bearbeiteten amtlichen Material (s. Kap. II B) fanden wir solche Fälle.

Eingehend geprüft wurde in allen Ländern die Frage, ob die Psittacosis der Papageien durch Parasiten der Tiere (Milben, Flöhe u. a.) auf den Menschen übertragen wird. Nirgends haben sich Unterlagen dafür ergeben (STURDEE und SCOTT, ARMSTRONG, eigene Untersuchungen, GLAGE). Die Frage ist allerdings schwer zu entscheiden, weil die Auffindung mancher Parasiten besondere Fachkenntnisse erfordert. Bisher ist jedoch trotz der langjährigen Erfahrungen, die man in aller Welt mit der Papageienhaltung hat, nicht bekannt geworden, daß Parasiten dieser Tiere überhaupt auf den Menschen übergehen. Auch für die Bedeutung anderer *Zwischenträger*, wie *Fliegen*, haben sich epidemiologisch keine *besonderen* Anhaltspunkte ergeben.

Während durch die in Familien gehaltenen Tiere bei Ausbruch der Psittacosis die Grenzen des Haushalts in der Regel nicht überschritten werden (Ausnahmen, wie die Zülpicher Epidemie, kommen vor), ist ersichtlich, daß die **Vogelhandlungen** für die Verbreitung der Psittacosis eine viel gefährlichere Rolle spielen müssen. Denn hier ist ausgiebige Gelegenheit zum Übergang des Virus von Tier zu Tier — sei es im selben Käfig, sei es von Käfig zu Käfig, sei es durch frei bewegliche Tiere — oder durch die Vogelpfleger gegeben.

In dem von BADGER mitgeteilten Beispiel eines Psittakoseausbruchs in der Vogelverkaufsabteilung eines großen Warenhauses wird anschaulich dargestellt, wie es zur Infektion anderer Tiere kommen kann. In der Abteilung befanden sich Kanarienvögel und Wellensittiche, und Ende November 1929 wurden von einem New

¹ FINKLER schreibt: „Wie mir Herr Geheimrat VELTEN, der lange in Südamerika gelebt hat, mitteilte, spucken die Papageien, auch die Sittiche so, daß sie kleine Pfröpfe meterweit aus dem Schnabel spritzen.“ (BACHEM, SELTER und FINKLER, S. 592.)

Yorker Importeur 12 Papageien dazubezogen. Die Papageien befanden sich bei der Ankunft in schlechter Verfassung und starben im Laufe der nächsten Wochen fast sämtlich. Während die Kanarienvögel und Wellensittiche in ihren Käfigen gehalten wurden, saßen die Papageien tagsüber auf freien Stangen und kamen nachts in ihre Transportkiste zurück. Bei einer Gelegenheit entwichen an einem Sonntag die Papageien aus der Kiste und wurden am Montag früh im Raume frei umherwandernd angetroffen. Zwei der Tiere fand man tot auf dem Boden liegend. In der Folge erkrankten und starben von den vorhandenen etwa 40 Wellensittichpärchen 10 und von den 60—70 Kanarienvögeln 5—10 (die genaue Zahl ist nicht bekannt).

Derartige Vorkommnisse, zum mindesten das Entweichen einzelner Tiere aus ihren Käfigen sind in einer Vogelhandlung sicher kein seltenes Ereignis. Es bedarf aber bei der epidemiologisch gesicherten außerordentlichen Infektiosität mancher Tiere gar nicht so besonderer Ereignisse, um das Virus im Raume zu verbreiten.

Auch aus den bereits beschriebenen Fällen 8 und 9 von ADAMY ergibt sich, eine wie große Gefahrenquelle die Vogelhandlungen in der Epidemiezeit sind. Hier wurden schon fast ein Jahr in Deutschland befindliche Papageien nach vorübergehendem Aufenthalt in einer Vogelhandlung zur Infektionsquelle, als sie in die Familien zurückgebracht wurden; dabei boten sie selbst keine Zeichen von Erkrankung. So kommen von einer einzigen Vogelhandlung aus kranke Tiere und Virusträger in viele Haushalte und bilden hier ein Zentrum der Ansteckung für mehrere Personen. Die Geschichte der letzten Pandemie zeigt, welche verhängnisvolle Rolle *bestimmte* Vogelhandlungen in argentinischen, deutschen, englischen, nordamerikanischen, Schweizer Städten gespielt haben. Die Gefahr erhöht sich dadurch, daß, wie erwähnt, die Krankheit hier nicht nur auf Papageien, sondern auch auf *andere Vögel* übergehen kann. So ist durch die epidemiologischen Beobachtungen in Nordamerika (ARMSTRONG), England (STURDEE und SCOTT S. 19), wahrscheinlich — nach einer persönlichen Mitteilung — auch in Deutschland (Sulzbach — Saar) bewiesen worden, daß die Psittacosis auch von kranken *Kanarienvögeln* auf Menschen übergehen kann, eine Tatsache, für die auch das Experiment wesentliche Stützen erbracht hat (s. Kap. VIII). Daher kann auch aus dem Kauf anderer Vogelarten als Papageien in der Epidemiezeit dem Käufer Gefahr erwachsen. Da schließlich, wie oben dargestellt wurde, auch eine indirekte Übertragung der Psittacosis nicht selten vorkommt, so bieten die Vogelhandlungen auch in dieser Richtung Gefahren. In *Epidemiezeiten* kann man daher selbst beim Bezug von *Vogelfutter, Käfigen und anderen Materialien* nie ganz sicher davor sein, infektionstüchtiges Psittakosevirus in sein Haus zu bekommen, ja der bloße Aufenthalt in infizierten Vogelhandlungen kann schon zur Infektion genügen.

Wenn wir auf diese Weise sehen, wie viele *Möglichkeiten* der Übertragung der Psittacosis auf den Menschen bestehen, so darf man doch darüber nicht vergessen, daß zahlenmäßig die meisten dieser Möglichkeiten nur selten realisiert sind und daß *in der erdrückenden Mehrzahl aller Fälle die Psittacosis von kranken Papageien ausgeht*.

Die Empfänglichkeit für Psittacosis im Menschen- und Tierreich ist bei den verschiedenen Spezies und auch innerhalb der Spezies verschieden. Aus epidemiologischen Erfahrungen ist nur sehr wenig darüber bekannt, daß andere Arten als der Papagei und der Mensch erkranken. Eine Ausnahme machen, wie erwähnt, die *Kanarienvögel*. Bedenkt man jedoch, wie außerordentlich

verbreitet diese Tiere in den meisten Ländern sind, so ergibt sich, daß ihre natürliche Empfänglichkeit nur sehr gering sein kann und daß die Infektion des Menschen von dieser Quelle nur eine große Seltenheit ist. Nach der Übersicht von ROUBAKINE in den Monatsberichten des Völkerbundes sollen auch *Finken* (Dompfaff und Kapuziner) (BLANQUINQUE) empfänglich sein. Mehrfach wird die Erkrankung von *Katzen* angegeben. ACHARD sah die Krankheit bei *Katzen*. Wir selbst erhielten aus einem *Berliner Psittakoseherd* (G.—D.) eine siamesische Katze, die an katarrhalischen Erscheinungen der oberen Atemwege litt, sich aber nach kurzer Zeit erholte. In einem anderen Berliner Psittakoseherd (Sp.) erkrankte nach Zeitungsnachrichten eine Katze zu gleicher Zeit mit den Menschen und starb. Nach PETERS wurde in einem Amsterdamer Herd (R.) eine kranke Katze angetroffen, die starb und bei der Sektion eine Pneumonie zeigte. BARROS erwähnt, daß in der argentinischen Vogelausstellung außer den Papageien auch Vögel anderer Art erkrankten und starben. Auch auf *Affen* scheint nach Beobachtungen von LÖNS und KRUCHEN, SMYTHE die Krankheit unter natürlichen Bedingungen übergehen zu können.

Wieweit diese Tiere als Infektionsquelle für den Menschen in Frage kommen, ist nicht ersichtlich. Eine größere praktische Bedeutung kommt diesen Befunden offenbar nicht zu.

Unter den *Papageienarten* ist die Empfänglichkeit weit verbreitet. Es wurde bereits hervorgehoben, daß die *brasilianischen Amazonenpapageien* besonders empfänglich erscheinen. Das kann aber auch daran liegen, daß diese Sorte unter den importierten Großpapageien zahlenmäßig mit an erster Stelle steht. Die letzte Epidemie hat gelehrt, daß *afrikanische, indische, süd- und mittelamerikanische* Papageien erkranken und die Krankheit auf den Menschen übertragen können. Unter diesen Tieren sind solche, bei denen man nach den epidemiologischen Daten annehmen muß, daß sie die Krankheit bereits *aus ihrem Heimatlande mitgebracht* haben, wie z. B. die *afrikanischen* Papageien, die die ersten Fälle in England hervorgerufen haben (s. S. 537 und 555). Ferner bestätigte die letzte Epidemie auch von neuem die Erfahrung, daß die beliebten und in einem wohl meist nicht vermuteten Umfang verbreiteten *Wellensittiche* sehr empfänglich sind; viele menschliche Erkrankungen sind namentlich in Deutschland, aber auch in England und Nordamerika von diesen Tieren ausgegangen. Bemerkenswert ist hierbei, daß die in europäischen Ländern (Frankreich, Belgien, Holland, Deutschland) gezüchteten Tiere ebenso empfänglich wie die aus Australien importierten sind.

Allgemein glaubt man in Nordamerika (s. ARMSTRONG), England (s. STURDEE und SCOTT), Deutschland die Erfahrung gemacht zu haben, daß bei den Papageien besonders die *jungen Tiere* für die Krankheit empfänglich sind. Sichere Unterlagen liegen darüber nicht vor. Die erkrankten Epidemietiere sind meist frisch importiert, und die frisch importierten Tiere sind meist junge Tiere. Die Schäden des Transports treffen daher besonders die jungen Tiere. Immerhin kann es doch als Erfahrungstatsache gelten, daß die jungen Tiere — allgemein gesprochen — empfindlicher sind als die älteren. Wir selbst haben bei ausgedehnten experimentellen Versuchen mit Wellensittichen dies feststellen können. Wenn freilich vielfach angenommen wird, daß die anscheinend geringere Empfänglichkeit der älteren Tiere gegenüber der Psittacosis auf einem früheren Überstehen der Krankheit beruht, so fehlt dafür bisher der Beweis. ARMSTRONG

(S. 6) legt das Hauptgewicht nicht auf früheres Überstehen der Krankheit, sondern auf die äußeren Bedingungen, unter denen die Tiere sich befinden. Daneben spielt auch wohl die *individuelle Disposition* der Papageien eine Rolle. Jedenfalls sind — welches auch immer die Ursachen sein mögen — eine ganze Reihe Beobachtungen gemacht worden (LEICHTENSTERN, MARAGLIANO, PESCH, ARMSTRONG, THOMSON und HILLIER, CARLEBACH und MARCOWICZ u. a.), wo bei gleichen Infektionsmöglichkeiten (zufällige Beobachtungen oder Kontaktversuche) nur ein Teil der Tiere erkrankte. ELKELES und SCHNEIDER haben die gleiche Erfahrung gemacht.

Auch beim *Menschen* sind die Dispositionsunterschiede im besonderen an das *Alter* geknüpft. Am auffallendsten ist die *geringe Beteiligung der Kinder* an der Krankheit. Es gibt wohl kaum eine zweite Infektionskrankheit, bei der das Kindesalter einen so weitgehenden Schutz gegen die Infektion aufzuweisen hätte, wie bei der Psittacosis. In Argentinien ist BARROS, PATTIN und SABATÉ unter schätzungsweise 100 Fällen keine Erkrankung eines Kindes bekannt geworden. In den Vereinigten Staaten von Nordamerika sind nach ARMSTRONG unter 169 Psittacosiserkrankungen 1 Fall zwischen 0 und 4 Jahren und 2 Fälle zwischen 5 und 9 Jahren. Die Gesamtzahl der jugendlichen Kranken zwischen 0 und 19 Jahren beträgt 15, d. h. 8,8% aller Erkrankungen, während der Bevölkerungsanteil dieser Altersklassen an der Gesamtbevölkerung das 3—4fache beträgt. In England waren unter 104, von STURDEE und SCOTT zusammengestellten Fällen mit bekanntem Alter 4 unter 10 Jahren; von diesen 4 Fällen erscheint aber nach dem begleitenden Text (S. 24) nur einer als sicherer Psittacosisfall, die anderen sind zweifelhaft; 7 Fälle betrafen Jugendliche zwischen 10 und 19 Jahren. In manchen Fällen, wie von MACNAMARA, ELKELES, HERDERSCHEE, wird ausdrücklich erwähnt, daß in den Haushalten nur die Erwachsenen erkrankten, während die Kinder oder Jugendlichen verschont blieben. In Deutschland finden sich unter den 160 Erkrankungen mit bekanntem Alter nur 2 Fälle bis zu 10 Jahren und 18 Fälle von 10—20 Jahren. Mit der geringen Empfänglichkeit steht in Einklang, daß, soweit Kinder erkranken, die Krankheit besonders leicht verläuft. Dementsprechend ist auch die Letalität unter Kindern wohl gleich 0%. *Aus alledem ergibt sich, daß das kindliche Alter gegen die Psittacosis in hohem Grade gefeit ist.*

Für *England* geben STURDEE und SCOTT folgende Übersicht (s. Tabelle 6).

Tabelle 6. 104 Psittacosisfälle in England, nach Altersklassen geordnet (STURDEE und SCOTT, S. 108, Appendix 1).

Altersklassen	männlich		weiblich		Gesamtzahlen (Todesfälle in Klammern)
	Erkrankungen	Todesfälle	Erkrankungen	Todesfälle	
Unter 10 Jahren . . .	4	—	—	—	4
10—19 Jahre	3	1	3	—	7 (1)
20—29 „	5	—	10	1	16 (1)
30—39 „	5	—	7	3	15 (3)
40—49 „	9	1	10	1	21 (2)
50—59 „	9	5	11	3	28 (8)
60 Jahre und darüber .	4	5	3	1	13 (6)
Zusammen . .	39	12	44	9	104 (21)

Über die Verteilung der Erkrankungen auf die Altersklassen unterrichten im einzelnen die Tabellen 6 und 7 und Abb. 2, 3 und 4.

Will man die relative Empfänglichkeit der verschiedenen Altersklassen ermitteln, so muß man die auf sie entfallenden *Erkrankungszahlen* zu den jeweiligen *Bevölkerungszahlen der betreffenden Altersklassen* in Beziehung setzen, was in Abb. 2 und 4 geschehen ist.

Man erkennt durch diese Betrachtung, wie stark anteilmäßig die höheren Altersklassen und wie wenig die jüngsten Altersklassen befallen sind. Das 6. Lebensjahrzehnt ist in England z. B. etwa 17mal so stark befallen wie das 1. und fast 3mal so stark wie das 3. und 4.

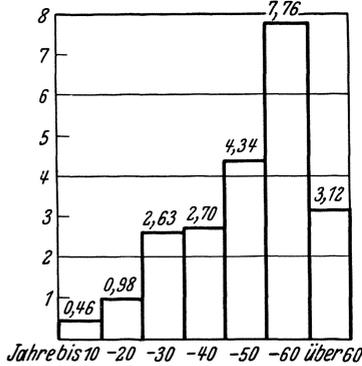


Abb. 2. Anteil der Altersklassen an der Psittacosis in England.

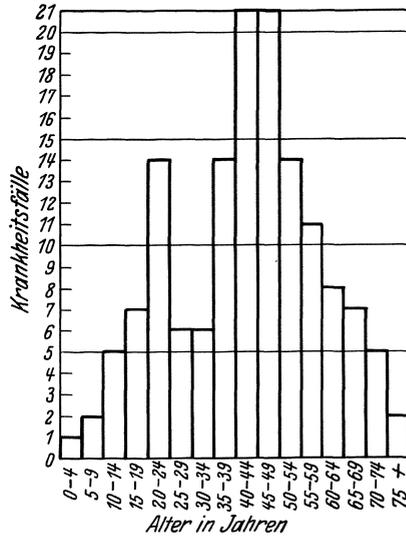


Abb. 3. Die Psittacosisfälle in U.S.A., getrennt nach dem Alter. (Nach ARMSTRONG.)

Daß diese Zahlen grundsätzlich als allgemeingültig angesehen werden können, ergibt sich aus einem Vergleich mit den entsprechenden Zahlen in Amerika und Deutschland.

Für *Amerika* gibt ARMSTRONG obige Übersicht (Abb. 3).

Über das Alter der in *Deutschland* zur Beobachtung gekommenen Psittacosisfälle unterrichten die an sich schon unvollständigen Zahlen der medizinischen Veröffentlichungen nur ganz ungenügend. Alter und Geschlecht ließen sich aus dieser Quelle nur in 69 Fällen ermitteln. Wir haben daher auch nach dieser Richtung das auf S. 546 näher gekennzeichnete amtliche Material bearbeitet und durch eine Reihe schriftlicher Anfragen einen Teil der auch in diesen Quellen fehlenden Angaben ermittelt. Auf diese Weise ließen sich Alter und Geschlecht in 160 Fällen feststellen. Die Einzelheiten ergeben sich aus Tabelle 7.

Das Verhältnis der Erkrankungsprozente zu den Bevölkerungsprozente innerhalb der verschiedenen Altersstufen ergibt sich aus Abb. 4.

Auch aus dieser Abbildung ist der große Unterschied im Anteil der Kinder und Erwachsenen an der Krankheit erkennbar. Das 3., 4. und auch 5. Lebensjahrzehnt ist stärker als in England befallen.

Tabelle 7. Verteilung von 160 deutschen Psittacosisfällen auf das Alter und die Geschlechter (Todesfälle in Klammern).

	bis zu 10	20	30	40	50	60	70	80 Jahren	zusammen
Männer . .	1	4	23 (1)	14	19 (5)	12 (7)	7 (5)	2 (2)	82 (20)
Frauen . .	1	4	15	20 (4)	17 (3)	13 (5)	4 (2)	4	78 (14)
Zusammen	2	8	38 (1)	34 (4)	36 (8)	25 (12)	11 (7)	6 (2)	160 (34)
Zusammen %	1,25	5	23,75	21,25	22,5	15,6	6,9	3,75	100,0

Über die Beteiligung der beiden Geschlechter an der Krankheit lauten die Angaben recht verschieden. In Argentinien fand BARROS die Männer stärker

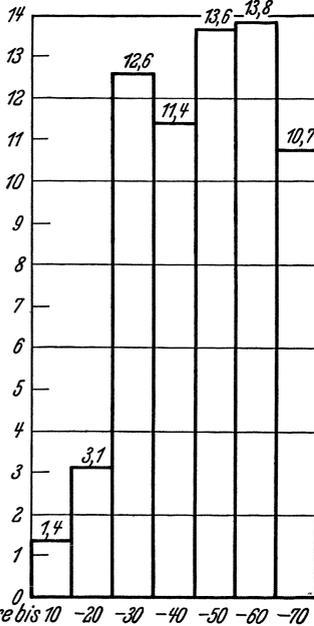


Abb. 4. Anteil der Altersklassen an der Psittacosis in Deutschland.

befallen als die Frauen, in Córdoba z. B. standen 49 Männern 36 Frauen gegenüber, in Nordamerika fand ARMSTRONG erheblich mehr Fälle unter den Frauen (102) als unter den Männern (62), und in England fanden STURDEE und SCOTT fast gleiche Zahlen: 57 Männer und 60 Frauen. In Deutschland ist uns das Geschlecht in 208 Fällen bekannt. Davon betreffen 109 Fälle Frauen und 99 Fälle Männer. Wie BARROS und ARMSTRONG betonen, spielen die äußeren Umstände, insbesondere der verschiedene Grad der Exposition der Geschlechter bei der Pflege der Tiere für die ermittelten Verhältniszahlen eine wichtige Rolle. Uns scheint nicht, daß zwischen beiden Geschlechtern in der Empfänglichkeit für Psittacosis nennenswerte Unterschiede bestehen.

Unter den **Berufen** erscheint naturgemäß der der Vogelhändler, Vogelzüchter, Vogelpfleger besonders gefährdet. In dem Kampfe, den an vielen Stellen diese Berufsstände gegen die Warnungen der Presse und Maßnahmen der Behörden organisierten, wurde von ihnen darauf hingewiesen, daß, wenn die medizinischen Anschauungen über die Psittacosis, d. h. über die Gefährlichkeit der Papageien richtig wären, sie selbst in allererster Linie erkranken müßten; das Gegenteil aber sei der Fall.

Wenn es richtig ist, daß die Angehörigen der genannten Berufe nicht an Psittacosis erkranken, dann könnte das vielleicht als eine Immunität gedeutet werden, die sie durch den ständigen Umgang mit Vögeln erlangen. Außerdem machen STURDEE und SCOTT darauf aufmerksam, daß diese Personen, gerade weil sie berufsmäßig mit so vielen Tieren zu tun haben, vielleicht mit dem einzelnen Tiere nicht in so nahen Kontakt kommen, wie das bei den Besitzern eines einzelnen Tieres der Fall ist, dem diese ihre ganze Aufmerksamkeit und Liebe widmen.

Es scheint uns aber in Übereinstimmung mit STURDEE und SCOTT bisher nicht erwiesen, daß die Berufe der Vogelhändler, -züchter und -pfleger so weitgehend gegen die Psittacosis geschützt sind, wie es vielfach hingestellt wird. Wenn wirklich die alterfahrenen Vogelhändler selbst einen gewissen Schutz haben sollten — von einem sicheren Schutz kann keine Rede sein (s. u.) — so darf nicht übersehen werden, daß die größeren Geschäfte ein reiches Personal von Vogelpflegern, Reinigungsfrauen, Verkäufern usw. beschäftigen, das vielfach wechselt und bei dem keinerlei besonderer Schutz angenommen werden kann. Den diesbezüglichen Angaben der Vogelhändler muß man mit einem gewissen Mißtrauen begegnen, da sie ein lebhaftes geschäftliches Interesse haben, Erkrankungen in ihren Reihen und bei ihren Angestellten zu verheimlichen oder zum mindesten anders denn als Psittacosis zu deuten. Wer mit epidemiologischen Erhebungen zu tun gehabt hat, könnte auch bei der letzten Epidemie diese Erfahrung machen; vielfach ist ausdrücklich darüber berichtet worden (BARROS, BADGER, EMBDEN und ADAMY, ELKELES, STURDEE und SCOTT).

BADGER, der den oben beschriebenen Psittakoseausbruch in der Vogelabteilung eines großen Geschäftes untersucht und dabei mindestens 21, vier Wochen oder länger dauernde Erkrankungen im Personal festgestellt hat, schreibt: „Die Untersuchung der menschlichen Fälle wurde durch folgende Umstände erschwert: Die Geschäftsleitung leugnete aus durchsichtigen Gründen das Vorhandensein irgendwelcher Krankheitshäufungen im Personal und half bei den Erhebungen nicht mit. Krankheitsberichte waren von den Angestellten nicht zu erlangen, sie zögerten, irgendwelche Informationen zu geben, und die Ärzte meldeten die Fälle, die sie meist als Influenza oder Pneumonie ansahen, nicht der Gesundheitsbehörde.“ Unter den 25 von BADGER mitgeteilten Fällen waren größtenteils solche Angestellte, die auf der Vogelabteilung selbst tätig waren und die jedenfalls trotzdem nicht gegen die Krankheit geschützt waren.

ELKELES und SCHNEIDER ermittelten, daß in einer Berliner Vogelgroßhandlung, von der eine Anzahl von Psittacosisfällen ausgegangen war, im November bis Januar 6 Personen (die Schwägerin des Besitzers, eine Verkäuferin, ein kaufmännischer Angestellter, eine Reinmachefrau, ein Arbeiter und eine Arbeiterin) teils längere, teils kürzere Zeit unter der Diagnose Lungenentzündung, Grippe oder fieberhafte Halsentzündung erkrankt waren.

Nach den von uns bearbeiteten amtlichen Meldungen erkrankten in einer Dortmunder Tierhandlung der Tierhändler, in einer Bochumer Vogelhandlung die Besitzerin und ein Lehrling, in einer Chemnitzer Vogelhandlung der Inhaber — der starb — und seine Frau, in Iserlohn-Lüdenscheid ebenfalls der Besitzer einer Tierhandlung und seine Frau.

BARROS berichtet über die schwere Psittakoseerkrankung zweier Vogelversteigerer und anderer Verkaufspersonen. — STURDEE und SCOTT teilen einen Fall aus England mit (S. 24). — EMBDEN und ADAMY erwähnen eine schwere Erkrankung bei einem Hamburger Vogelhändler (es handelt sich um den von BRAUER und LE BLANC mitgeteilten Fall im Mai 1929). In der Familie F., die eine Tierhandlung in Hamburg betreibt, erkrankten nach HEGLER im Juli 1929 Mutter, Tochter und Sohn. Außer diesen Fällen zählen wir in Hamburg noch 6 Erkrankungen bei Vogelhändlern, ihren Angehörigen oder Angestellten. — THOMSON und HILLIER beschreiben die Erkrankung einer Arztfrau, die sich mit Vogelzucht und Vogelpflege beschäftigte. — Nach ROCH und WOHLERS betraf der erste Psittacosisfall, den sie in der Schweiz sahen, einen Papageienzüchter.

Nach alledem ist anzunehmen, daß der Beruf der Vogelhändler *allenfalls einen begrenzten Schutz* gegen die Psittacosis besitzt, daß dieser Schutz aber bei massiver Dosis oder sehr wirksamer Form des Virus durchbrochen werden kann und daß vor allem bei den *Mitarbeitern* (Familienangehörigen) und *Angestellten ein solcher Schutz durchschnittlich nicht anzunehmen oder nachzuweisen* ist. Im Gegenteil finden wir viele Belege dafür, daß diese Personen von der

Psittacosis ergriffen werden, und entsprechend der epidemiologischen Erwartung besonders frühzeitig erkranken (s. auch ARMSTRONG, S. 3).

Außer dem Übergang der Infektion von Tier zu Tier und vom Tier auf den Menschen kommt nach epidemiologischen Beobachtungen auch eine **Infektion von Mensch zu Mensch** vor. Die Entscheidung, ob bei mehreren, um eine bestimmte Infektionsquelle gruppierten Erkrankungen die Infektion vom kranken Menschen oder nicht doch direkt oder namentlich indirekt (*durch Verschleppung des Virus*) vom Papagei ausgegangen ist, stößt nach Lage der Dinge oft auf unüberwindliche Schwierigkeiten. Ferner muß bei der kritischen Würdigung der Fälle interhumaner Übertragung der Psittacosis in erster Linie geprüft werden, ob die Diagnose „Psittacosis“ vom klinischen und epidemiologischen Standpunkt völlig einwandfrei ist. Denn wir wissen besonders durch LEICHTENSTERN (S. 297), ferner durch OST, WAGNER (1, hier auch Literatur S. 212), daß es infektiöse Pneumonien gibt, die klinisch der Psittakose sehr ähnlich sind und nur durch die epidemiologischen Umstände — das Fehlen jeglicher Beziehung zu Papageien und *meist* das Fehlen explosiv-gleichzeitiger Erkrankungen, vielmehr ihre allmähliche Aufeinanderfolge — von der Psittacosis unterschieden werden können. Selbst in Fällen, wo ein Papagei im Hause ist, zumal wenn das Tier für das menschliche Auge ganz gesund ist, können Zweifel entstehen, ob eine „infektiöse Pneumonie“ oder Psittacosis vorliegt. Ein Beispiel dieser Art ist die von LEICHTENSTERN beschriebene „Hausepidemie Bismarckstraße 90 in Köln“ (S. 289), bei der eine „Übertragung von Person zu Person sicher bewiesen“ ist, bei der LEICHTENSTERN aber nicht Psittacosis, sondern eine infektiöse Pneumonie annimmt. In einzelnen der hierunter wiedergegebenen, im Schrifttum vorliegenden Beobachtungen muß das Vorkommen direkter Übertragung von Mensch zu Mensch zum mindesten als sehr wahrscheinlich angesehen werden.

Im älteren Schrifttum wird die Vermutung des Vorkommens interhumaner Infektion öfters ausgesprochen. DUJARDIN-BEAUMETZ, NICOLLE, FRIEDRICH glauben Fälle dieser Art gesehen zu haben. LEICHTENSTERN äußert sich darüber sehr zurückhaltend (S. 259), doch nimmt auch er bei einer der von ihm 1898 beobachteten Hausepidemien in Köln („Unter Goldschmied“ 64) an, daß eine *Krankenpflegerin*, die niemals das Haus der Familie betreten hatte, *durch die Patientin W. angesteckt* worden ist (S. 288). — Bei der letzten Pandemie befanden sich unter den 9 Psittakosfällen eines Herdes in Potsdam ein Arzt und zwei Schwestern, die im Krankenhaus angestellt waren und den Haushalt der Familie, in der der Papagei sich befand, nicht betreten haben, sondern lediglich die Kranken im Krankenhaus behandelt und gepflegt haben. — In Hamburg infizierte nach HAMEL ein Hafenarbeiter, der zwischen dem 27. 2. und 4. 3. in den Umladeräumen der Papageien sich angesteckt hatte und erkrankt war, der aber keine Papageien mit nach Hause genommen hatte, seine Wirtin, die ihn während der Krankheit pflegte. — HEGLER beobachtete eine Serie von Ansteckungen durch den Patienten Ernst H., der im November 1929 unter den Erscheinungen der Psittacosis erkrankt war. In seiner Wohnung befand sich seit Frühjahr 1929 ein Papagei, der nie Krankheitszeichen gehabt hatte, bei Beobachtung im Hygienischen Institut in Hamburg dauernd gesund blieb und nach Rückgabe an die Familie keine Erkrankungen hervorrief. An diesem, ins Krankenhaus St. Georg gebrachten Patienten infizierte sich der Oberpfleger, der ihn in der Aufnahmeabteilung betreut hatte, die Oberschwester der Abteilung, in die er gelegt wurde, 2 Schwestern, die eine Nacht bei ihm Nachtwache getan hatten, und ein Krankenhauspatient, der ihm vorübergehend Essen gereicht hatte. — GÜNTHER beschreibt die Infektion eines Stationsarztes, einer Stationschwester und eines Wärters im Städtischen Krankenhaus in Altona, die sämtlich von einem am 4. 12. 29 eingelieferten Patienten angesteckt wurden. Der Patient hatte sich 3 Wochen vor seiner Erkrankung einen Papagei gekauft, der von Anfang an struppig aussah, nicht sehr munter war und am 21. 11. plötzlich starb. Der Verkehr zwischen

dem Patienten und dem Papagei war sehr intim. Am 2. 12. erkrankte der Patient an schwerster Psittacosis und starb am 6. 12. 9—11 Tage nach dem Tode des Patienten erkrankten die oben genannten 3 Personen: sein Arzt, die Schwester und der Wärter. — KERSCHENSTEINER berichtet ebenfalls die Erkrankung einer Krankenschwester an Pneumonie 19 Tage nach Beginn der Pflege zweier Psittacosisfälle. — Unter den in Algier aufgetretenen Psittacosisfällen befand sich nach STÉFANOPOULI eine Frau, die, ohne Kontakt mit dem Papagei zu haben, bei der Pflege dreier psittakosekranker Verwandter ebenfalls an Psittakose erkrankte; eine ähnliche Infektion von Mensch zu Mensch sah COSMAN in Algier; auch hier bestand nach Angabe der Familie kein direkter Kontakt mit dem Papagei, aber ein indirekter ist bei dem Aufenthalt im Hause wohl nicht auszuschließen. — Unter den englischen Fällen, die STURDEE und SCOTT (S. 22) sowie BUCHANAN mitteilten, liegen die äußeren Umstände bei der Erkrankung eines Arztes ähnlich wie bei den letztgenannten Fällen. Der Arzt gab zwar an, den Papagei nicht einmal gesehen zu haben, war aber täglich im Hause seiner Patienten. Der Verdacht, daß hier eine Übertragung von Mensch zu Mensch stattgefunden hat, wird allerdings dadurch verstärkt, daß auch eine Schwester des Patienten, die zu seiner Pflege erst nach dem Tode des Tieres ins Haus kam, an Psittacosis erkrankte. Einige weitere *fragliche* Fälle erwähnt die Arbeit von STURDEE und SCOTT auf S. 22 und 113 (Fall 23—25). — Aus Nordamerika berichtet ARMSTRONG (S. 7) 2 Fälle, bei denen eine Ansteckung vom Menschen angenommen werden kann.

Bedenkt man, daß in diesen Beispielen sich etwa das ganze Material von Fällen der Übertragung von Mensch zu Mensch erschöpft, soweit es im Schrifttum mitgeteilt worden ist, und daß von diesen Fällen wohl nicht alle als gesichert angesehen werden können: so erkennt man, wie groß die Seltenheit dieses Vorkommens sein mag. Auf der anderen Seite fehlt allerdings auch in vielen Fällen von zugegebenem Kontakt mit dem Tiere der Beweis, daß die Infektion durch das Tier und nicht durch einen bereits erkrankten Hausgenossen erfolgt ist. Die epidemiologische Beobachtung, das überwiegend explosiv-gleichzeitige oder fast gleichzeitige Erkranken mehrerer Personen in einem Haushalt und das — von den genannten Ausnahmen abgesehen — fast regelmäßige Ausbleiben der Verschleppung der Krankheit durch die Erkrankten spricht jedoch eindeutig dafür, daß Übertragungen von Mensch zu Mensch nur eine Ausnahme darstellen können. Manche der Kranken gehen im Beginn der Krankheit noch ihrem Beruf nach, ohne daß je eine Ansteckung durch sie bekannt geworden wäre, und viele Kranke kommen wegen der Schwere der Krankheit in Krankenhäuser, ohne ihr Pflegepersonal anzustecken. Es gewinnt danach den Anschein, daß das Psittakosevirus durch die Passage im Menschen seine Menschenpathogenität in der Regel einbüßt. Offenbar kommen aber Ausnahmen vor, indem in seltenen, immer sehr schweren Fällen das Virus im erstangesteckten Menschen noch voll infektiös bleibt. Durch die zweite Passage im Menschen aber wird es nach allen bisherigen Erfahrungen — ohne Ausnahme — avirulent, denn nie ist eine Weiterübertragung der Psittacosis durch einen vom Menschen angesteckten Menschen beobachtet worden. Vielleicht kommt es auch vor, daß durch die erste Menschenpassage keine volle Avirulenz, sondern nur eine beträchtliche Abschwächung des Virus erfolgt; denn wir haben von Ärzten, die Psittacosisfälle behandelten, mehrfach zu hören bekommen, daß sie selbst während der Behandlung an anginaartigen oder gar leicht grippalen Erscheinungen zu leiden hatten.

Anhang: Immunität.

Aus der epidemiologischen Erfahrung ist nichts darüber bekannt, ob das Überstehen von Psittacosis gegen erneute Erkrankung schützt. Die Frage,

ob bestimmte Berufe, die mit Papageien in besonderem Maße in Kontakt kommen, einen Schutz genießen, wurde bereits dahin beantwortet, daß ein solcher Schutz, wenn er vorhanden ist, kein absoluter sein kann, da auch Personen, die jahrelang den Papageienhandel betrieben haben, an Psittacosis erkrankt sind.

Als Ersatz der fehlenden epidemiologischen Erfahrung wurden besonders von englischen und amerikanischen Autoren *Tierversuche zur Frage der Immunität* angestellt. BEDSON und WESTERN kamen zu dem Ergebnis, daß nach vorläufigen Erfahrungen die erwachsenen Tiere einer empfänglichen Vogelart, die eine *Endemie* überlebten, eine beträchtliche Immunität aufweisen. Das gleiche fanden sie bei den, eine *experimentelle* Infektion überlebenden Tieren (Wellensittiche und Graupapageien). Die Autoren haben dabei die Tiere, die mit tierischem, und diejenigen, die mit menschlichem Psittakosematerial infiziert waren, getrennt gehalten und haben festgestellt, daß menschliche Virusstämme gegen Papageienvirus Immunität erzeugten und Papageienstämme gegen menschliches Virus.

Ähnliche Versuche führten RIVERS, BERRY und RHOADS aus. Mäuse, die die Infektion überstanden hatten, starben zwar zum Teil nach Reinfektion, doch trat der Tod später als bei den Kontrolltieren ein. 3 Papageien, die sich von der experimentell erzeugten Krankheit erholt hatten, blieben bei Nachimpfung im Gegensatz zu den geimpften Kontrollpapageien am Leben. Kaninchen, die bei intracerebraler Infektion von Psittakosevirus mit Fieber reagieren, blieben im Gegensatz zu den Kontrolltieren bei Reinfektion fieberfrei.

Die genannten Versuche können im Sinne einer Immunität gedeutet werden, doch fehlt die Erfahrung und fehlen Kontrollen darüber, wieweit es sich etwa bei dem Schutz um unspezifische Resistenzsteigerung gehandelt hat. Zu diesem Zweck dürfen die Kontrolltiere nicht Normaltiere sein, sondern müssen mit analogem, aber nicht von Psittakosetieren stammendem Material vorgespritzt sein.

VI. Die Psittacosis der Papageien.

A. Klinik¹.

Das *Krankheitsbild* des psittakosekranken Papageis ist vielfach beschrieben worden. Es ist jedoch bisher weder der Human-, noch der Veterinärmedizin, noch den Vogelhändlern gelungen, unter den beschriebenen Symptomen für Psittacosis spezifische zu finden. Wir sind noch nicht in der Lage, die Psittacosis eindeutig von anderen Erkrankungen abzugrenzen, die bei frisch importierten Papageien beobachtet werden.

Über das *Inkubationsstadium* bei natürlicher Infektion von Papageien sind genaue Unterlagen aus epidemiologischen Beobachtungen schwer zu gewinnen. Bei einem künstlichen Kontaktversuch von ELKELES und SCHNEIDER (Zusetzen eines Papageis zu einem in Rekonvaleszenz befindlichen Epidemietiere) erfolgte die Erkrankung nach 16 Tagen, der Tod nach 20 Tagen. PESCH fand zwischen Infektion und Tod in ähnlichen Versuchen eine Dauer von 5—30 Tagen. LILLIES Tiere (Nr. 3 und 5) starben nach etwa 4—5 Wochen.

Als Symptome von *allgemeinem* Charakter müssen das stille Verhalten, die „Aufplusterung“, das gesträubte Gefieder, die zusammengekauerte Haltung,

¹ Zugrunde gelegt sind im wesentlichen die Beobachtungen an natürlich infizierten (Epidemie-) Tieren.

die halbgeschlossenen Augen, die beschleunigte Atmung, die Freßunlust, die das Tier bisweilen schüttelnden Frostschauer angesehen werden.

Als *besondere* Symptome werden vor allem von seiten der Verdauungsorgane heftige Durchfälle und gelegentlich auch Erbrechen (z. B. THOMSON und HILLIER, Fall 8, GLAGE, amtliche Berichte der deutschen Fälle), angegeben. Die Durchfälle werden bald als wässerig, bald als massig-grün (ADAMY), bald als blutig gekennzeichnet. In manchen Fällen fehlen aber auch die Durchfälle ganz. Auch von seiten der Atmungsorgane werden vielfach, wenn auch erheblich seltener als die Darmsymptome, krankhafte Erscheinungen hervorgehoben. ELKELES erwähnt, daß sich Atmungsbeschwerden, „Flügelatmen, Krächzen, Verschleimung, Schnupfen“ einstellen und die Diarrhöen überdauern können. HEGLER berichtet in einem Falle von einer „eigenartigen Absonderung aus der Nase“; ADAMY erwähnt heftige Niesanfälle, Schlingkrämpfe, heisere Sprache; THOMSON und HILLIER, HUTCHISON, ROWLANDS und LEVY SIMPSON, STURDEE und SCOTT geben an, daß bei den englischen Fällen oft Ausfluß aus der Nase und Niesen beobachtet wurde; ähnliche Beobachtungen enthalten die amtlichen Berichte (s. Kap. II B) der deutschen Fälle.

Bei den tödlich verlaufenden Fällen nehmen die genannten Erscheinungen, besonders die Allgemeinerscheinungen, immer mehr zu. Das Tier kann sich nicht mehr auf der Stange halten, seine auf ein Mindestmaß beschränkten Bewegungen werden ataktisch, nervöse Störungen (Tics) können auftreten, das Tier gerät zunehmend in einen komatösen Zustand, der oft kurz vor dem Tode durch konvulsivische Zuckungen abgelöst wird. Ist das Tier nicht allein im Käfig, so wird ihm beim Erlahmen seiner Kräfte von seinen Käfiggenossen oft in grausamster Weise namentlich durch Schnabelhiebe auf die Schädeldecke zugesetzt, was einen Teil der bei der Sektion feststellbaren subperiostalen punkt- und flächenhaften Blutungen am Schädeldach erklärt.

Von diesem Regeltypus der Krankheit kommen mancherlei *Abweichungen* vor.

GÜNTHER erwähnt (Fall 3), daß in einem seiner Psittacosisfälle der junge Papagei am 18. 11. 29 erworben wurde und am 27. 11. *innerhalb weniger Stunden* an blutigen Durchfällen starb. HUTCHISON, ROWLANDS und LEVY SIMPSON beschrieben einen Fall, wo die am 11. 1. 30 gekauften beiden Wellensittiche am nächsten Morgen völlig gesund erschienen, aber der eine von ihnen um 12³⁰ Uhr im Käfig tot aufgefunden wurde; in einem anderen Falle (Gruppe B) starb das Tier, ohne nennenswerte Krankheitszeichen geboten zu haben. Bei einem Falle von THOMSON und HILLIER (Nr. 15—17) war ein fraglicher Nasenausfluß das einzige Symptom; das Tier starb ganz unerwartet. In solchen Fällen, aber auch in schwereren Fällen fehlt gelegentlich die Freßunlust; man sieht die Tiere bis unmittelbar zum Tode fressen, wobei sie flüssige oder weiche Nahrung bevorzugen. ADAMY schließt daraus, daß sie — wie ja auch oft der psittakosekranke Mensch — an quälendem Durst leiden.

Entsprechend dem wechselnden Krankheitsbild ist die *Dauer der Krankheit* sehr verschieden. Bei der Beurteilung der im Schrifttum gegebenen Einzelschilderungen hängt freilich das Ergebnis sehr von der Sorgfalt der Beobachtung der Tiere ab.

Im Falle 2 von GÜNTHER z. B. war der 6 Wochen vor der Erkrankung der Patientin gekaufte Wellensittich angeblich gesund geblieben; bei klinischer Beobachtung ergab sich aber, daß er an Durchfällen litt.

Aus der Gesamtzahl der Fälle gewinnt man den Eindruck, daß bei natürlicher Infektion der Tod in der Regel nicht vor der zweiten Woche nach der Infektion, oft später oder sogar wesentlich später erfolgt.

In einem gut beobachteten Falle von THOMSON und HILLER zeigte das am Kaufstage gesund erscheinende Tier am nächsten Tage Frösteln. Kurz danach wurden die Federn struppig, begannen auszufallen, und ein schaumiges Sekret trat aus der Nase aus. Am 23. Krankheitstag setzten Diarrhöen ein, und am 25. Tage verendete das Tier. — In anderen Fällen, wo sich die Dauer mit einiger Sicherheit erkennen läßt, betrug sie bei GÜNTHER (Fall 4), ADAMY (Gruppe II), THOMSON und HILLER (Fall 8), HUTCHISON und LEVY SIMPSON (Gruppe B, C, H, L) 3—6 Wochen oder gar mehr, namentlich wenn Relapse auftraten, wie sie bei HUTCHISON, ROWLANDS und LEVY SIMPSON (Fall F) erwähnt werden.

Keineswegs in allen Fällen geht die Krankheit tödlich aus. Ein Teil der Tiere wird wieder gesund. GULLAND nimmt 50% an, doch kann man die Zahl wohl nur in weiten Grenzen schätzen, da wir über die einschlägigen Verhältnisse bei den wild lebenden Papageien gar keine und bei den in der Gefangenschaft gehaltenen zu geringe Erfahrungen haben. Bei diesen Tieren ist das Krankheitsbild und die Krankheitsdauer noch schwankender als in den tödlich endenden Fällen. Neben ganz leichten, abortiven muß man auch mit mittelschweren, sehr chronisch verlaufenden Krankheitsformen rechnen.

ELKELES und SCHNEIDER erhielten aus einem Berliner Psittacosisherd (Hö) einen Wellensittich, der gleichzeitig mit mehreren anderen Tieren unter den genannten Allgemeinerscheinungen und Durchfällen erkrankt war, der sich aber erholte und nur noch eine krampfhaft erschwerte Atmung zeigte. Das Tier behielt über viele Wochen die erschwerte Atmung und erwies sich bei Zusetzen eines gesunden jungen Papageis noch als infektiös (s. auch Kap. VIII, S. 606).

B. Pathologische Anatomie¹.

Über die *pathologische Anatomie* der Epidemietiere, d. h. der Tiere, die an *natürlicher Infektion* mit Psittacosis zugrunde gegangen sind und menschliche Infektionen hervorgerufen haben, wissen wir fast nichts. Das liegt in vielen Fällen daran, daß das Tier bereits vor der Erkrankung der Menschen verendet war und im Kehrlicht oder im Ofen beseitigt war; aber auch wenn es in der Erde verscharrt worden war, war es meist bei Exhumierung für feinere mikroskopische Zwecke unbrauchbar geworden. Für das Studium der pathologischen Anatomie der Epidemietiere hat es sich bei allen Epidemien einschließlich der letzten besonders ungünstig ausgewirkt, daß die Psittacosis dem Publikum und den Ärzten so wenig bekannt war, daß die Diagnose so schwer zu stellen war und daß daher das Wesen der menschlichen Erkrankung oft erst zu spät für eine aussichtsreiche Untersuchung des Papageis erkannt wurde. Dazu kommt, daß die Humanmedizin und Humanpathologie zu geringe Erfahrung in der Pathologie der Vögel haben und daß auch die Veterinärmedizin in der speziellen Papageienpathologie nur über geringe Erfahrungen verfügt.

Aber auch wo man noch für die Untersuchung brauchbarer Epidemietiere habhaft werden konnte, sind die Organe meist nur makroskopisch betrachtet, im übrigen aber zu bakteriologischen Zwecken verwandt worden. Oder die Tiere waren überhaupt nicht sichtlich krank gewesen oder waren nach überstandener Krankheit wieder genesen und dadurch für die Erkennung der spezifischen histopathologischen Veränderungen ungeeignet.

So war es in fast allen Einzelfällen und Epidemien seit 50 Jahren (s. NOCARD, LEICHTENSTERN, BACHEM, SELTER und FINKLER, UHLENHUTH und HÜBENER),

¹ Die Mitteilungen erstrecken sich auf natürlich infizierte Papageien und auf künstlich infizierte Papageien, Kanarienvögel, Mäuse, Kaninchen, Affen.

und so war es auch bei der letzten Epidemie (s. BARROS, STURDEE und SCOTT, ARMSTRONG, SACQUÉPÉE und JAME). Ohne Frage ist man in der Erforschung der pathologischen Anatomie der *Epidemietiere* bisher sehr im Rückstande.

Soweit wir sehen, findet sich in der Literatur nur eine hinreichend belegte histologische Untersuchung eines Epidemietieres. LILLIE beschreibt den Befund eines Papageis („Trenton parrot“), der ihm aus Camden, N. J., gesandt worden war und der mit menschlichen Erkrankungen vergesellschaftet gewesen war. Der mikroskopische Befund war folgender:

Quergestreifte Muskulatur: Die Muskelfasern sind hyalin-wächsern; Querstreifung stellenweise fehlend. *Herzmuskel:* Muskelfasern trübe und granuliert; die Querstreifung ist nur bei seitlicher Beleuchtung sichtbar. *Lungen:* Atemräume eng; viel Blut in den Gefäßen; keine herdförmigen Veränderungen. *Knochenmark:* Keine herdförmigen Veränderungen. Einige Myelocyten zeigen grobe Vakuolisierung und stärkere Kernfärbung. *Leber:* Die polygonalen und die keilförmigen Zellen der Acini stehen oft getrennt voneinander. Ihr Cytoplasma ist basophil, gefleckt und wie von Motten zerfressen. Die Gallengänge enthalten abgestoßene Zellen mit karyorrhektischen oder geschwollenen, blassen Kernen, in den letzteren oft mit dunkel gefärbten Haufen von Chromatin. Die Capillaren und interacinösen Zwischenräume enthalten zahlreich große und kleine Lymphoidzellen. Die KUPFFERschen Zellen sind oft vergrößert, vakuolisiert oder mit gelblichbraunem, gekörnten Pigment erfüllt und enthalten nicht selten Haufen kleinster kokkoider oder stäbchenförmiger Einschlüsse, die sich mit polychromem Methylenblau tief dunkelblau färben. Ihr Durchmesser beträgt etwa 0,2—0,4 μ , ihre Länge etwa das Doppelte; die meisten sind kokkoid und liegen teilweise in Paaren.

Es finden sich ferner Nekroseherde mit oxyphilen blaßkernigen Leberzellen, die dann auch in oxyphile, amorphe Massen zerfallen, dazwischen ein Netzwerk von Fibrin. In diesen Herden sind die interacinösen Zwischenräume mit verdickten karyorrhektischen Lymphocyten und Fibrin infiltriert; in der Mitte Zellzerfall. Leukocyten nicht nachweisbar. An anderen Stellen finden sich Herde, wo die Leberzellen verschwinden und wo ein Fibrinnetz mehr oder weniger zertrümmerte Lymphoid- und Endothelzellen umschließt. Ein offenbar ziemlich frischer Nekroseherd enthielt mehrere Haufen sehr zahlreicher allerkleinster kokkoider Einschlüsse, die in einem Falle am Rande eines sinusoidalen Raumes eine Zelle ganz ausfüllen. Manche von den Organismen erscheinen als deutliche Stäbchen von 1 μ Länge und Polfärbung.

Auch ELKELES und SCHNEIDER haben sich um die histologische Untersuchung von Epidemietieren bemüht. 6 aus Psittakoseherden stammende Papageien haben sie histologisch untersucht und zu Übertragungsversuchen verwandt. Ihre Ergebnisse werden weiter unten (S. 581) mitgeteilt.

Während im bisherigen Schrifttum also ein großer Mangel an genauen histologischen Untersuchungen von Epidemietieren ist, verfügen wir bei den *experimentell* im Laboratorium mit Psittakosematerial infizierten und dabei *ohne verwertbaren Bakterienbefund* erkrankten und verendeten Tieren über ausgedehntere Gewebsuntersuchungen von deutschen (PESCH und SIEGMUND, ELKELES, SCHNEIDER und BARROS) und amerikanischen (LILLIE, RIVERS) Autoren. Will man diese Befunde aber zur Klärung der vorliegenden Frage verwenden, so muß man sich davor hüten, nicht das, was erst bewiesen werden soll, schon vorauszusetzen: daß nämlich die infizierten Tiere an der echten ansteckenden Psittacosis zugrunde gegangen sind. Denn das klinische Krankheitsbild ist, wie oben ausgeführt wurde, für diese Entscheidung nicht genügend eindeutig. (Es sei hier vorweg bereits betont, daß das klinische Bild der Experimentaltiere, soweit es von den Autoren angegeben wird, sich mit dem, bei den Epidemietieren beobachteten Bilde deckt, ihm jedenfalls in nichts widerspricht.) Am ehesten anzunehmen ist das Vorliegen einer echten Psittacosis

bei jenen Laboratoriumsinfektionen, wo gesunde Papageien zu Epidemietieren zum Zwecke der *Kontaktinfektion* zugesetzt wurden. Bei diesem Infektionsmodus kann man vor allem auch annehmen, daß das pathologische Geschehen sich im Ablauf mit dem bei echter natürlicher Infektion deckt. Drei solche Fälle haben ELKELES und SCHNEIDER untersucht; weiter unten (S. 581) wird im Zusammenhang mit ihren anderen histologischen Untersuchungen darüber berichtet.

PESCH und SIEGMUND haben ähnliche Versuche von Kontaktinfektion angestellt. Sie gingen dabei in einem Falle von einem Epidemietier aus, zu dem sie 5 Wellensittiche setzten, im übrigen von solchen Experimentaltieren, die nach Infektion mit Psittakosevirus erkrankt, danach aber wieder genesen waren. Die von ihnen mitgeteilten histologischen Befunde beziehen sich nicht direkt auf die Kontakttiere; da aber nach ihren Mitteilungen die Befunde bei jeder Art der Infektion im Prinzip die gleichen waren, sind sie offenbar auch für die Kontakttiere gültig. Die Einzelheiten der Befunde SIEGMUNDS finden sich weiter unten (S. 577).

In zweiter Linie kommen für die Erkennung psittakose-spezifischer Gewebsveränderungen zwei von LILLIE untersuchte Papageien in Frage, in deren Käfig Leichenteile von Epidemietieren und anderes Psittakosematerial verbracht wurden.

Im ersten Falle (Papagei Nr. 3) stammten die Leichenteile von einem mit menschlicher Psittacosis vergesellschafteten Papagei, der krank war und *getötet* wurde. Außerdem wurde 15 Tage später das Trinkwasser des Tieres mit Sputum eines menschlichen Psittakosefalles vermengt. Der Tod von Papagei Nr. 3 erfolgte nach 34 Tagen. Weitere Mitteilungen über das Bild der Krankheit und des Todes des Tieres fehlen. Im zweiten Falle (Papagei Nr. 5) stammten die Leichenteile von einem Papagei, der typische Fälle von menschlicher Psittacosis hervorgerufen hatte. Ohne daß Krankheitszeichen wahrzunehmen gewesen waren, wurde das mit diesem Material gefütterte Tier am 27. Tage tot im Käfig gefunden. Der Sektionsbefund und die histologische Untersuchung ergaben bei Papagei 3 folgendes Bild:

Makroskopisch fanden sich feine Hämorrhagien im Netz; die Leber war vergrößert, ihre Ränder abgerundet; im Pleura-, Peritoneal- und Perikardialraum fand sich klare, gelbe, seröse Flüssigkeit. Die *histologischen* Befunde waren folgende: *Lunge*: Stellenweise sind die Alveolarwände anämisch, die Capillaren verschlossen und blutfrei, die Zellkerne vielfach verschwunden, andere große schwach färbbare Kerne sind wohl erhalten. Etwas interstitielles seröses Exsudat schien vorhanden zu sein; keine Einschlüsse. Ein anderer Lungenschnitt erschien normal. In einem dritten Schnitt — offenbar an der visceralen Pleura —, zeigte sich deutliche, unregelmäßige Verdickung mit mehreren Schichten großer, opaker oder klein-vakuolisierter, polygonaler Zellen, zwischen denen sich einige Erythrocyten und wenige Leukocyten befinden. Die polygonalen Zellen an der Oberfläche sind teilweise abgerundet, und einige freie runde Zellen liegen an der Oberfläche. Häufig enthalten diese mesothelialen Zellen kleinste, dunkel-basophile, kokkoide und bipolare stäbchenartige Einschlüsse. Zahlreiche sehr kleine Kokken in unregelmäßigen, dichten Massen werden in und zwischen diesen Zellen gesehen. Kokken und Einschlüsse sind gramnegativ. *Quergestreifte Muskeln*: Trüb, gekörnt, Zeichnung verwischt, teilweise fragmentiert. *Herz*: Fasern meist gut gestreift. Eine Anzahl von eosinophilen Granula zwischen den Fibrillen und im Cytoplasma an den Polen der Kerne. Geringe Menge von Fett im Epikard. *Netz*: Oberflächliche mesotheliale Verdickung und Proliferation. Ausschwitzung von nekrobiotischen Zellen an der Oberfläche; darunter beträchtliche Infiltration von grob-granulierten eosinophilen Leukocyten, Lymphoidzellen und grob-vakuolisierten Makrophagen. *Knochenmark*: Gelegentlich geringe Menge serösen Exsudats, manchmal mit kleinsten Stäbchen im Exsudat. Andere Stellen zeigen isoliert Zellen, gefüllt mit Einschlüssen kleinster Körperchen, wie sie in der Leber beschrieben werden. Keine nekrotischen Herde. Grobkörnige eosinophile Myelocyten herrschen vor. *Dünndarm*: Mäßige oberflächliche Desquamation von Epithelzellen in den Zotten. *Niere*:

Das Epithel der sezernierenden Tubuli mäßig trübe und gekörnt. Der fibröse Teil der Glomeruli enthält zahlreiche Kerne und erscheint größer als üblich. Die Glomeruli enthalten wenig Blut, und das Epithel ist ein- bis zweischichtig an der Oberfläche. *Leber*: Stellenweise verstreute herdförmige Nekrosen, in denen die Leberzellen oxyphil, verwaschen, kernlos oder mit Karyolyse am Rande sind. In einigen der Zellen der Herde (offensichtlich KUPFFERSchen Sternzellen) sind große Mengen von kleinsten, tief blau gefärbten Einschlüssen, die teils als Punkte, teils als kleinste Stäbchen erscheinen. Teilweise reichlich Fibrin in den nekrotischen Herden. In einigen Bezirken bleiben gutgefärbte endotheliale Zellen zwischen den nekrotischen Acini. Die Herde gehen an den Rändern unvermittelt in das unveränderte Organ über. Zwischen den Acini findet man geringe Lymphoidzellenanhäufung. Die KUPFFERSchen Zellen sind oft geschwollen und vakuolisiert, oft enthalten sie gelblich-braunes Pigment und oft Massen derselben kleinsten kokkoidartigen und stäbchenartigen Einschlüsse. Das Epithel der Gallengänge zeigt beträchtliche Desquamation in die erweiterten Gänge; die abgestoßenen Zellen sind groß, rund, vakuolisiert, mit vergrößerten Kernen und Chromatinmassen. Man findet auch herdförmige Lymphoidzellinfiltration und Proliferation, blaß gefärbte, vakuolisierte, unklar begrenzte Spindelzellen mit blassen, bläschenförmigen Kernen mit mittelgroßen Chromatinkörnchen. Solche Knötchen können ebenfalls Massen der kleinsten Einschlusskörperchen enthalten.

Die mikroskopische Untersuchung des Papageis Nr. 5 ergab bei den meisten Organen keinen besonderen Befund. In der Leber fanden sich ähnliche Veränderungen wie bei Papagei Nr. 3. Die nekrotischen Leberherde enthielten hier zum Teil große Mengen polymorphkerniger Leukocyten oder ihre Fragmente. Ferner fanden sich kleine Cysten mit Zellen, deren Kerne pyknotisch und fragmentiert waren, die KUPFFERSchen Sternzellen waren vergrößert und oft hämosiderinhaltig.

Schließlich können als Unterlage für die histologische Diagnose der Psittacosis auch diejenigen Veränderungen verwertet werden, die bei *künstlicher Infektion* verschiedener Laboratoriumstiere mit Psittakosematerial entstanden. Unter „Psittakosematerial“ ist Material der verschiedensten Art von psittakosekranken oder an Psittakose verstorbenen Tieren und Menschen oder von Passagetieren zu verstehen, wie Blut, Sputum, Nasensekret, Speichel, Kot, Urin, Organaufschwemmungen, Filtrate dieser Materialien usw., die auf verschiedenem Wege, besonders durch Injektion und peroral den Tieren eingepflegt wurden. Unter diesen Umständen ist bei der Beurteilung der Ergebnisse hinsichtlich der Psittakosespezifität besondere Vorsicht geboten. Histologische Untersuchungen dieser Art liegen von SIEGMUND, RIVERS und seinen Mitarbeitern und von ELKELES, SCHNEIDER und BARROS vor.

SIEGMUND untersuchte 23 der von PESCH infizierten, danach erkrankten und spontan gestorbenen Wellensittiche. Das gesamte experimentelle Material PESCHS setzt sich aus 123 Wellensittichen und 10 japanischen Reissvögeln zusammen. Diesen Tieren wurde teils Originalmaterial von Psittacosiskranken und -leichen, teils Material von Passagetieren in den Brustmuskel gespritzt. Bei weiteren Passagen wurde auch Kontaktinfektion, Fütterung von Faecesaufschwemmungen und Injektion von Filtraten angewandt. Einzelheiten über die Injektionsart und Krankheit der 23 histologisch untersuchten Tiere fehlen, doch gibt SIEGMUND an, daß die von ihm beschriebenen Veränderungen „ausnahmslos bei allen an der Infektion erkrankten Vögeln gefunden wurden, am deutlichsten bei denen, die in der zweiten bis dritten Krankheitswoche gestorben waren; aber auch bei den übrigen waren sie teils mit Sicherheit nachweisbar“. Ferner sei SIEGMUNDS Angabe hervorgehoben, er habe sich davon überzeugt, daß bei gesunden Vögeln entsprechende Veränderungen nicht beständen.

Makroskopisch konnte SIEGMUND *keinerlei Veränderungen, auch nicht am Darm*, feststellen. Vielmehr traten „nur mikroskopisch feststellbare und schwer zur Darstellung zu bringende Veränderungen in einigen inneren Organen auf“.

Mikroskopisch. Lunge und Trachealsystem: Kein besonderer Befund, insbesondere niemals pneumonische Veränderungen; Capillarschlingen des Lungengewebes stets sehr bluthaltig. *Herz und Epikard, Niere, Gehirn* stets o. B.

Leber, Milz, Darmzotten, Knochenmark: „Während in der normalen Vogelleber die Mehrzahl der Capillarendothelien schmal und langgestreckt erscheint und geschwellte und ausgebreitete Zellen nur ganz vereinzelt anzutreffen sind, besteht in den Lebern der erkrankten Tiere ein Bild, das als hochgradige Aktivierung des Sternzellapparates bezeichnet werden kann. Fast sämtliche Endothelien sind hochgradig geschwellt, längs oval mit großem, leicht eingebuchtetem Kern und einem deutlich abgrenzbaren Protoplasma. Vielfach zeigen die Zellen das Bestreben, sich von der Capillarwand loszulösen, und mitunter sieht man auch freie Zellen in der Gefäßlichtung. Ein großer Teil der Zellen zeigt eine feine Wabenstruktur des Protoplasmas, ohne daß es immer möglich ist, in den sie bedingenden Vakuolen einen Inhalt nachzuweisen. Mitunter sind jedoch die Zellücken angefüllt mit kleinen oder größeren, mit Eosin lebhaft rot, mit Kresylviolett hellblau färbbaren Tröpfchen und Körnchen.

Auch frei in der Gefäßlichtung sind zwischen den roten Blutkörperchen nicht häufig, aber in einigen Fällen besonders reichlich ähnliche runde Tropfen und Stäubchen oft von größeren Ausmaßen als die in den Zellen gelegenen anzutreffen.

Außerdem findet sich eine lebhaft Phagocytose von roten Blutkörperchen durch die KUPFFERSchen Sternzellen, wobei die einzelnen Phasen des Abbaues der Blutzellen, angefangen von der Entkernung bis zur Umwandlung in Hämosiderin, oft sehr deutlich und nebeneinander nachweisbar sind. In einigen älteren Fällen sahen wir auch eine starke Vermehrung der KUPFFERSchen Sternzellen sowie Mitosen in ihnen und gelegentlich auch in den Leberzellen.

Ein ganz entsprechendes Bild zeigt unter Berücksichtigung der besonderen Örtlichkeit die Milz. Auch hier findet sich eine starke phagocytäre Betätigung der Pulpazellen und eine Wucherung und Schwellung der perivascularären Zellelemente mit Auftreten genau der gleichen Zelleinschlüsse und Vakuolenbildungen, wie in der Leber und mit oft noch viel erheblicherer Phagocytose von roten Blutkörperchen. Doch sind im ganzen bei der komplizierten Struktur dieses Organs die Verhältnisse weniger durchsichtig als in der Leber.

Bei einer Reihe von Fällen wurden auch in den Gerüstzellen der Darmzotten ähnliche Zellaktivierungen gefunden. Ebenso, und zwar viel deutlicher als im Darm, im Knochenmark, wo in einigen Fällen eine hochgradige Schwellung der Reticulumzellen bestand.

Am Epithel der Darmschleimhaut ist es uns nicht gelungen, schwerere Veränderungen zu erkennen. Wohl fand sich gelegentlich eine Abhebung des Epithels von der Basalmembran und eine stärkere Schleimbildung, aber keine Epithelverluste und keine sog. entzündlichen Infiltrationen.

Die bei den infolge der Infektion gestorbenen Vögeln vorgefundenen Veränderungen beschränken sich also auf ein ganz bestimmtes Zellsystem, nämlich auf die Capillarendothelien bestimmter Blutbahnbezirke in Leber, Milz, Knochenmark und Darm. Es sind das diejenigen Zellen, die in der menschlichen Pathologie als Reticuloendothelialsystem bekannt sind, und zwar sind für unsere Fälle vor allem die an die Blutbahn angeschlossenen Abschnitte dieses Zellsystems in Mitleidenschaft gezogen. Die Veränderungen, die wir bei den infizierten Vögeln hier erhoben haben, decken sich mit dem von SIEGMUND seinerzeit aufgestellten Begriff der Endothelaktivierung, wie sie beim Säugetier und beim Menschen stets dann beobachtet wird, wenn ein verarbeitungsfähiger Fremdstoff, dazu gehören auch Mikroorganismen, in der Blutbahn kreist. Die für unseren Fall beobachteten Vakuolen und tropfigen Einschlüsse finden sich auch bei Säugetieren und bei Menschen stets dann, wenn eiweißhaltige Stoffe durch die Reticuloendothelien zur Resorption und Verarbeitung gelangen. Sie als phagocytierte Mikroorganismen zu deuten, ist nicht angängig. Vielmehr handelt es sich wohl um eiweißhaltige Zerfallsprodukte, die in den Zellen bei ihrer Tätigkeit im Verlaufe der Verarbeitung von Fremdmaterialien entstehen. Es entsprechen also die bei den infizierten Vögeln am Reticuloendothel festgestellten Bilder denen, die man bei Allgemeininfektionen jeder Art bei Säugetieren und auch bei Menschen zu sehen bekommt. Auch die lebhaft Steigerung der Phagocytose roter Blutkörperchen gehört in den Rahmen dieser Bilder herein. Der Befund berechtigt also zu dem Schluß, daß die erkrankten infizierten Vögel einer Allgemeininfektion erlegen sind, und zwar höchst wahrscheinlich durch einen belebten, sich im Organismus vermehrenden Erreger.“

RIVERS, BERRY und RHOADS beschrieben (ohne nähere Angabe von Einzelheiten über ihr Ausgangsmaterial) folgende Gewebsveränderungen bei den intramuskulär und intranasal geimpften *Papageien*:

Leber. Makroskopische Veränderungen: Die Leber ist gewöhnlich größer als normal, mit abgerundeten Rändern und von gelblicher Farbe, was auf fettige Degeneration hinweist. Häufig ist die Oberfläche bedeckt mit weißlichen Fleckchen von wechselnder Größe, von denen manche von einem roten Hof umgeben sind. Manchmal sind große Partien der Leber gelb und umgeben von hämorrhagischen Zonen. Ähnliche Veränderungen befallen die Ränder des Organes und weisen auf Infarkte hin. *Mikroskopische Veränderungen:* Die charakteristische Veränderung der Psittacosis bei Papageien besteht aus multiplen getrennten Herden von Leberzellnekrose, unregelmäßig verteilt über die Lappen, aber mit der Neigung zur Häufung am Rande. Dieser Zustand scheint seinen Ursprung in dem Untergang isolierter Leberzellen oder Gruppen von Zellen zu haben. Das Cytoplasma wird acidophil und gekörnt und gibt beim Kontakt mit anderen Zellen nach. Die Kerne werden hyperchromatisch und pyknotisch und verschwinden eventuell vollkommen. In diesem Stadium umgeben und durchsetzen mononucleäre Phagocyten und einige polymorphkernige Zellen die Herde. Wenn dieser Prozeß fortschreitet, verschwinden die nekrotischen Leberzellen und hinterlassen Züge von acidophilem hyalinen Material, das eine Anhäufung von Leukocyten und Fibrinablagerungen zeigen kann. Oft sind die nekrotischen Herde so groß, daß man versucht ist zu fragen, ob sie die Folge eines Gefäßverschlusses sind. Stärkere Veränderungen der Gefäße werden gewöhnlich nicht beobachtet, aber in gewissen Fällen werden Fibrinthromben der Pfortadergefäße gefunden. In den meisten Fällen werden nur kleine Gefäße verschlossen, aber gelegentlich ein großer Ast. Die Frage, ob die nekrotischen Zonen die Folge der Gefäßthrombosen sind, oder ob die Thrombosen durch Nekrosen verursacht sind, kann zur Zeit nicht beantwortet werden. Wenn Nekroseherde bis zur Oberfläche der Leber dringen, so werden Anhäufungen von entzündlichen Zellen unter der GLISSON'SCHEN Kapsel sichtbar und sind zweifellos die Ursache von Perihepatitis und Peritonitis, die so oft zusammen-treffen. Im ganzen Organ zeigen sich Proliferation der KUPFFER'SCHEN Zellen und herdförmige Anhäufungen von mononucleären Wanderzellen desselben allgemeinen Typs. Einige dieser Zellen haben stark vakuolisiertes Cytoplasma und enthalten Mengen von Fett. Plasmazellen sind reichlich vorhanden. Die Gallengänge zeigen einen verschiedenen Grad von Beteiligung. Bei geringgradigen Schädigungen findet sich keine Reaktion in diesen Gewebspartien. Bei ausgedehnter Schädigung des Parenchyms hingegen zeigt sich eine sehr erhebliche Proliferation der Gallengänge. *Milz. Makroskopisch:* Die Milz ist immer stark vergrößert und sehr bröcklig (friable). *Mikroskopisch:* Die normale Struktur der Lymphfollikel ist fast ganz verwischt, während die retikulären und Sinusstrukturen gut erhalten sind. Das ganze Organ ist vollkommen infiltriert mit wandernden Phagocyten, die ein vakuolisiertes Cytoplasma mit amorphen Trümmern, Pigment und Fettkörnern haben. Die Vergrößerung ist wahrscheinlich bedingt durch den Gehalt an Blut und die große Zahl von mononucleären Zellen.

Bei der mit Psittakosematerial infizierten *Maus* beschreiben RIVERS, BERRY und RHOADS folgende Veränderungen:

Leber. Makroskopisch: Die Leber ist immer größer als normal. Fettige Degeneration ist ein hervorstechendes Kennzeichen und manchmal so ausgesprochen, daß das ganze Organ chamoisfarben ist. Weiße oder gelbe Flecken finden sich an der Oberfläche, die an den Randpartien zahlreicher und von einem roten Hof umgeben sein können. *Mikroskopisch:* Die pathologischen Veränderungen in den Mäuselebern finden sich immer und sind besonders charakteristisch. Es zeigt sich eine allgemeine Infiltration mit Fettkügelchen und granuläre Degeneration der Leberzellen. Isolierte Zellgruppen, die keine erkennbare Beziehung zu der grundsätzlichen Struktur des Organes haben, erleiden acidophile Degeneration, verschwinden auch und hinterlassen eine blaßrote, netzartige Masse, die sich rasch mit mononucleären und polymorphkernigen Zellen durchsetzt. Wenn die Veränderung nahe der Oberfläche ist, breitet sich ein zellhaltiges Exsudat in und über der Oberfläche der Kapsel aus. Die Ursache der Nekrosen ist nicht bekannt. Eine primäre Behinderung der Gefäßversorgung ließ sich zwar bis jetzt nicht nachweisen, die Möglichkeit aber, daß dieses die Ursache der Schädigung ist, muß in Betracht gezogen werden. Außer den nekrotischen Veränderungen enthalten die Sinus der Leber zahlreiche mononucleäre Zellen, von denen viele augenscheinlich von den KUPFFER'SCHEN Zellen abstammen.

Da die Autoren bei Infektion von Papageien, Mäusen, Kaninchen und Meer-schweinchen fast nie eine Veränderung der *Lungen* erzielt haben, da aber gerade die Lungenerkrankung ein besonderes Kennzeichen der *menschlichen* Psittacosis

ist, haben sie Versuche mit *Affen* (junge Exemplare von *Macacus rhesus*) gemacht. Bei intracerebraler Impfung traten keine Lungenveränderungen ein, aber bei *intratrachealer und intranasaler* Impfung mit Leber-Milz-Emulsionen, die von psittakose-infizierten Mäusen stammten, ergaben sich folgende Veränderungen, die eine bemerkenswerte Ähnlichkeit mit den beim *Menschen* gefundenen histologischen Veränderungen (s. Kap. VII B) haben:

Makroskopisch: Beim Öffnen des Thorax findet man eine zarte fibrinöse Pleuritis über den befallenen Lungenteilen. Verdichtungsherde finden sich in einem oder mehreren Lappen. Solche Herde sind fest und wenig gerötet. Die Schnittfläche ist glatt, beinahe spiegelnd und durchsetzt mit blassen Zonen um die Bronchien und Blutgefäße. In den Bronchien findet sich kein Exsudat. Die Verdichtung beginnt deutlich am Hilus und breitet sich nach der Peripherie der Lungen aus. Die Hiluslymphknoten sind stark vergrößert. *Herz:* In vielen Fällen ist die Perikardialflüssigkeit vermehrt und gelegentlich trübe. Das Herz ist meist vergrößert, und die Muskulatur ist schlaff. *Leber:* Die Leber ist vergrößert, und manchmal sind deutliche Zeichen fettiger Degeneration vorhanden. Bei manchen Tieren sieht man kleine Nekroseherde am Rande des rechten Lappens in der Nähe des Ligamentum rotundum. *Milz:* Gewöhnlich o. B.

Mikroskopisch. Lungen: Die Untersuchung zeigt, daß die pathologischen Veränderungen am Hilus am stärksten sind und nach der Peripherie zu abnehmen; hier kann man normal-strukturierte Alveolen finden. An die lufthaltigen Alveolen grenzt eine Zone, in der die Alveolarwände durch einkernige Zellen mäßig verdickt sind und im Lumen der Alveolen spärlich Zellen und geronnenes Eiweiß sind. Nahe dem Hilus zeigen die Alveolarwände eine deutliche Zellinfiltration, und die Alveolarräume sind mit Fibrin und einkernigen Zellen angefüllt. Es besteht Stauung in den Capillaren, aber die zellige Infiltration oder Proliferation in den Alveolarwänden ist das eigentliche Charakteristikum. Manchmal ist das interstitielle Gewebe so durchsetzt mit Zellen, daß die Alveolen teilweise oder ganz verschlossen werden. Außerdem kann eine deutliche Proliferation des Alveolarepithels vorhanden sein, bei dem mehrere Reihen kubischer Zellen die Alveolarräume umgeben. Gelegentlich werden Nekrosen beobachtet. In diesen Fällen findet sich in den Alveolarwänden der nekrotischen Partien hyaline Degeneration. Die Adventitia der Venen ist durchsetzt mit einkernigen Zellen, ein Bild, das an die perivaskulären Infiltrate („cuffing of blood vessels“) in encephalitischen Gehirnen erinnert. Die infiltrierenden Elemente bestehen größtenteils aus einkernigen Zellen — Klastocyten, Plasmazellen und Lymphocyten — doch kommen auch namentlich in den nekrotischen Partien polymorphkernige Zellen vor. *Leber:* Es besteht diffuse fettige Degeneration der Leberzellen. Bei einem Affen wurden nekrotische Herde ähnlich wie in der Mausleber gefunden. *Milz:* Die großen mononucleären Zellen sind deutlich vermehrt. In einigen MALPIGHISCHEN Körperchen finden sich zentrale Nekrosen im Verein mit hyaliner Degeneration in den Blutgefäßen und Ausschwitzung von Fibrin.

Keine mikroskopischen, dagegen makroskopische Untersuchungen, die zu besonderen Ergebnissen führten, teilte LEVINTHAL mit. Bei allen der Infektion erliegenden Papageien fand er zunächst, wie auch die anderen Autoren, weiche Milz, Kongestion aller Bauchorgane und venöse Stauung. Daneben aber fand er 3 Hauptsymptome: „An der Injektionsstelle im Brustmuskel sieht man bräunliche Verfärbungen als Ausdruck einer *lokalen Nekrose*; die Lungen sind nur ausnahmsweise normal und zeigen fast regelmäßig *Pneumonien* aller Grade von herdförmigen spärlichen Anschoppungen bis zu beiderseitigen kompletten Hepatisationen; vor allem aber findet sich, wie es scheint, regelmäßig eine mehr oder weniger starke *Perikarditis*, sei es, daß das Perikardialwasser vermehrt und mit Fibrinflocken durchsetzt ist, sei es, daß der Herzbeutel fibrös verdickt, grau-weißlich verfärbt oder gar in eine förmliche Schwarte, die der Herzwand anhaften kann, umgewandelt ist. Hin und wieder ist der Herzmuskel selber mit Petechien und größeren Hämorrhagien am Krankheitsprozeß beteiligt.“

Die Befunde LEVINTHALS sind bisher in dieser Form nicht bestätigt worden. Bis auf seltene Ausnahmen sind Muskelnekrosen, pneumonische Veränderungen

an den Lungen und perikarditische Erscheinungen nach ausdrücklicher Mitteilung der Autoren *nicht* beobachtet worden.

ELKELES teilte mit, daß er mit SCHNEIDER bei zwei erfolgreich mit Psittacosis infizierten Tieren Perikarditis gesehen hätte. In ihren Versuchsprotokollen ist auch sonst gelegentlich „Perikarditis“ vermerkt. Unsere bisherigen histologischen Untersuchungen lassen es zweifelhaft erscheinen, ob die Perikarditis makroskopisch nicht nur vorgetäuscht war; die Untersuchungen darüber sind noch nicht abgeschlossen.

BEDSON und seine Mitarbeiter fanden bei Papageien und Mäusen in der Regel bis auf eine Kongestion der Bauchorgane und eine Schwellung und Entzündung des Duodenums keine stärkeren pathologisch-anatomischen Veränderungen. Bei Mäusen traten jedoch oft peritonitische Zeichen dazu, die Milz war vielfach vergrößert, die Leber blaß und dem Aussehen bei fettiger Degeneration ähnlich. Bei Verimpfung von Stämmen mit erhöhter Virulenz fanden sich dagegen bei Mäusen Pleuraexsudat, Verdichtungsherde in den Lungen und geringgradige Perikarditis.

ELKELES und SCHNEIDER haben den größten Teil ihres aus Epidemietieren, Kontakt- und Passagetieren zusammengesetzten Tiermaterials, weit über 100 Tiere, in histologische Bearbeitung genommen. Ein Teil ihrer Impfexperimente ist in verschiedenen Abschnitten des Kapitel VIII näher beschrieben worden. Die vollzähligen Nachweise und Protokolle müssen einer späteren Veröffentlichung vorbehalten bleiben, da das umfangreiche histologische Material bei Niederschrift dieser Arbeit

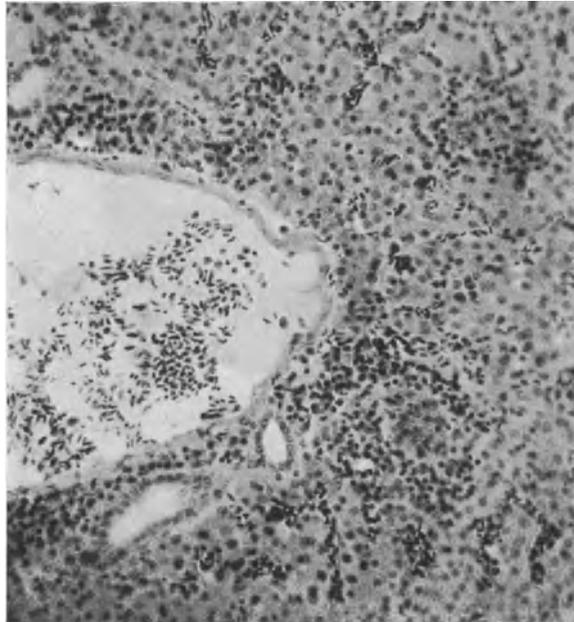


Abb. 5.

noch keineswegs vollständig vorliegt. Wir können jedoch aus unseren schon zahlreichen *pathologisch-anatomischen* Untersuchungen folgende *Ergebnisse* mitteilen.

Die *pathologisch-anatomischen Veränderungen* der Psittakosepapageien sind bei Betrachtung *mit bloßem Auge* nicht sehr hochgradig. Die Bauchhöhle ist fast stets stärker beteiligt als die Brusthöhle. Im Gebiete des Darmes fanden sich oft Blutüberfüllung oder auch entzündliche Veränderungen. Bei den meisten Fällen bestand Vergrößerung von Milz und Leber. Bei der Leber fielen vielfach helle punktförmige, mitunter auch größere, graugelbliche, herdförmige Einlagerungen auf, die sowohl von außen, als auch auf dem Schnitt hervortraten. Besonders reichlich waren sie unter der GLISSON'Schen Kapsel. 4,5% der untersuchten Tiere zeigten Ikterus. Das Herz war in 7,5% der Fälle vergrößert; Verdacht auf perikarditische Veränderungen bestand bei 5,5%. Herdförmige Verdichtungen der Lunge fanden sich bei 6,5%. Sehr häufig (etwa 25%) fanden

sich flächenhafte Blutungen im Schädeldach, die wohl auf Verletzungen durch andere Tiere oder auch auf Verletzungen im Endstadium der konvulsivischen

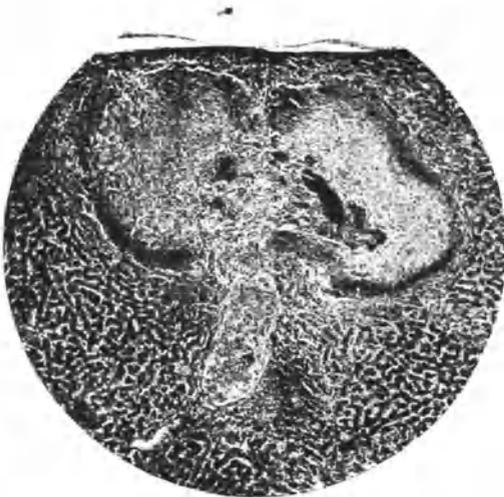


Abb. 6. (Vergr. 42 fach.)

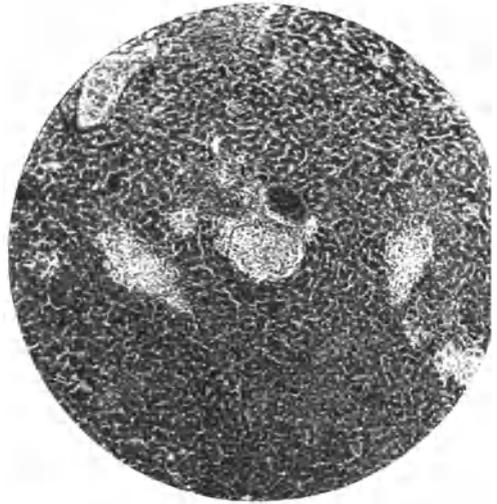


Abb. 7. (Vergr. 42 fach.)

Zuckungen zurückzuführen sind. Bei einigen Tieren fiel die dunkle Tönung der Gehirnschubstanz und die pralle Gefäßfüllung auf.

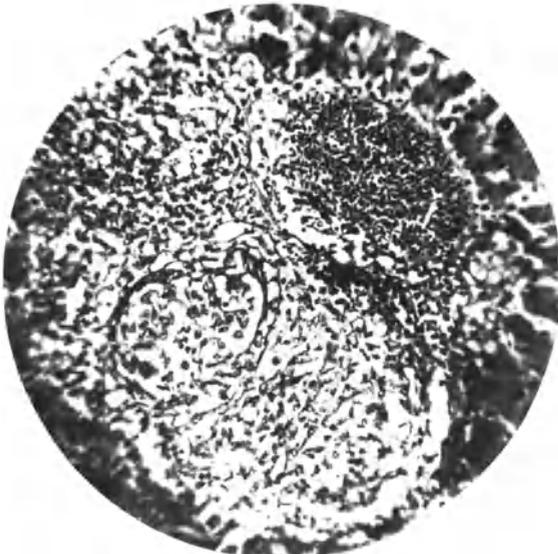


Abb. 8. (Vergr. 160 fach.)

Die *mikroskopischen* Veränderungen waren *am stärksten in der Leber*, entsprechend dem grobanatomischen Befund. Die von SIEGMUND beschriebene „Aktivierung des Sternzellenapparates“, sowie die Quellung und Lösung der Capillarendothelien konnte durchaus bestätigt werden. Daneben fanden sich sowohl inter- als auch intralobulär zahlreiche entzündliche Zellanhäufungen, so daß das Bild im ganzen bei schwacher Vergrößerung an eine diffuse interstitielle Hepatitis erinnerte (vgl. Abb. 5). Die bei der grobanatomischen Betrachtung beobachteten kleineren und größeren Knöt-

chen erwiesen sich bei der histologischen Untersuchung als sehr verschiedenartig. Einige waren ganz offensichtlich herdförmige Leberzellnekrosen, wie sie von LILLIE und RIVERS beschrieben worden sind (Abb. 6). *Die Mehrzahl der Knötchen aber bot ein völlig anderes Bild:* sie setzte sich aus Ansammlungen

größerer, an Epitheloidzellen erinnernder Zellen zusammen, über deren Herkunft sich noch nichts Abschließendes sagen läßt (Abb. 7 u. 8). Zwischen den epitheloiden Zellen fanden sich unregelmäßig verstreut lymphocytoide Zellen (Abb. 9), die zum Teil auch eine Art von Wall um das ganze knötchenförmige Herdchen bildeten. Diese in einer besonderen Untersuchung noch eingehender zu beschreibenden Herde fanden sich ausschließlich in der Nachbarschaft von Blutgefäßen, vorwiegend Schlagadern, die an der Entstehung der Herde nicht unbeteiligt erschienen. Auf Abb. 7 bis 9 sind mehrere solche, um eine Schlagader angeordnete Knötchen erkennbar. Es steht außer allem Zweifel, daß es sich *keineswegs um Nekroseherde* handelt; vielmehr drängt sich die Vermutung auf, daß die Herde ganz ähnliche *knötchenförmige Granulome* sind, wie wir sie als Tuberkel, Gummi, Typhusknötchen usw. kennen. Es ist uns, wie erwähnt, zur Zeit noch nicht möglich, zu einem abschließenden Urteil zu gelangen.

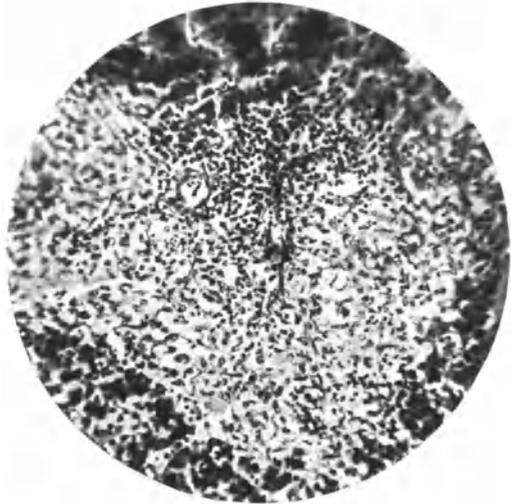


Abb. 9. (Vergr. 140fach.)

Sollten unsere weiteren Untersuchungen diese Gebilde als charakteristisch für die Psittacosis erweisen, so würde sich für sie die Bezeichnung „*Psittacom*“ zwanglos ergeben.

Die mikroskopische Untersuchung der übrigen Organe ist ebenfalls noch nicht abgeschlossen. Wir stellen daher die Mitteilung näherer Einzelheiten auch hierüber noch zurück.

VII. Die Psittacosis des Menschen.

A. Klinik.

Allgemeines. Das Krankheitsbild der Psittacosis setzt beim Menschen schleichend oder plötzlich ein. Welcher von beiden Fällen vorliegt, hängt offenbar von dem Wege, auf dem die Infektion stattfindet, von der Virulenz und Menge der Erreger, von der Disposition und von dem subjektiven Empfindungsvermögen des Befallenen ab. Die ersten Krankheitszeichen bestehen in allgemeinem Unbehagen, Kreuz- und Gliederschmerzen, Frösteln und einer sehr rasch zunehmenden Mattigkeit. Beim Übergange des, wie erwähnt, verschiedenen langen Stadiums incrementi zum Stadium acmes liegt stets ein schweres Krankheitsbild vor, dessen Bedrohlichkeit auffallend häufig durch Hinzutreten *nervöser* Symptome verstärkt wird. Erscheinungen wie unerträglicher Kopfschmerz, Nackensteifigkeit, verändertes Wesen, Benommenheit oder noch häufiger Aufregungszustände, gesteigert bis zu Delirien, beherrschen jetzt das Krankheitsbild und erwecken meist den Verdacht auf eine typhöse Infektion. Quälender Husten von zunehmender Stärke lenkt die Aufmerksamkeit bald mehr auf die

Lungen. In der Tat sind fast stets Zeichen einer beginnenden *Erkrankung der Lungen* vorhanden, doch bedarf es sorgfältigster Abhörung, um diese ersten Zeichen zu erkennen. Im Verlaufe weniger Tage stellt sich so ein Krankheitsbild von beträchtlicher Schwere ein, das charakterisiert ist: durch hohes Fieber, eine eigenartige, „sputumlose“ Lungenentzündung, mehr oder weniger deutliche cerebrale Symptome und toxische Herz- und Gefäßschwäche. Bei den in Heilung ausgehenden Fällen beginnt nach einer Dauer von 2—3 Wochen, die durch Schwere der Infektion oder Komplikationen wesentlich verlängert sein kann, die sehr verzögerte Rekonvaleszenz, und kaum vor Ablauf von 2—3 Monaten ist der Erkrankte wieder arbeitsfähig.

Spezielle Symptomatologie. *Inkubationszeit:* Nach übereinstimmendem Urteil der Autoren dauert die Inkubationszeit etwa 7—14 Tage. Diese verhältnismäßig weite Spanne erklärt sich zum Teil daraus, daß beim Zusammensein des Menschen mit dem Tiere der Augenblick der tatsächlich erfolgten ersten Infektion schwer festzustellen ist. Zum anderen erklärt sie sich wohl daraus, daß der Infektionsweg nicht immer der gleiche ist (Einatmung, Infektion per os, Infektion durch Biß in den Finger oder die Zunge). Schließlich hängt die Angabe über den Beginn der Krankheitserscheinungen auch von dem Empfindungsvermögen und der Selbstbeobachtung der Erkrankten ab. Jedenfalls gehört wohl die Psittacosis nicht zu jenen Krankheiten, die, wie die Masern oder die Pocken, eine Inkubation von auf den Tag bestimmbarer Dauer haben.

In einer Anzahl der im Schrifttum mitgeteilten Einzelfälle ließ sich die Dauer der Inkubation genau feststellen, so bei IMHÄUSER, dessen Patient mit dem kranken Papagei nur einmal in Berührung kam und genau nach 13 Tagen erkrankte. Ähnlich liegen 3 Beobachtungen von HERDERSCHËE mit einer Inkubation von 8, 9 und 10 Tagen, bei ELKELES von 8—10 Tagen. Sowohl kürzere wie längere Inkubationen kommen vor. So scheint sie bei der Infektion von Mensch zu Mensch gelegentlich kürzer zu sein (HEGLER, LEVY SIMPSON), doch ist dies keineswegs gesetzmäßig (GÜNTHER). Die wohl kürzeste bisher beobachtete Inkubation liegt bei einem Fall von BACHEM vor. Einer der Patienten, Fall Nr. 6, war nach den Ermittlungen nur einmal, am 15. 5., in jenem Papageienzimmer, von dem die Zülpicher Epidemie (1909) ausging. 2 Tage später, am 17. 5., erkrankte er „unter Kopfschmerzen, Kreuzschmerzen und allgemeinen Unbehagen“. Dieser Fall bildet auch in der Zülpicher Epidemie eine Ausnahme, da sonst die Inkubationen zwischen 7 und 14 Tagen lagen. Der weitere Krankenbericht vermerkt: „Am 25. 5. starke Verschlimmerung.“ Durch diesen Zusatz, daß das schwere Krankheitsbild sich erst am 10. Tage nach der Infektion eingestellt hat, wird es nicht unwahrscheinlich gemacht, daß die 2 Tage nach der Infektion aufgetretenen Beschwerden noch nicht den Beginn der Psittacosis darstellen oder nur psychisch bedingt waren. Angesichts der recht beträchtlichen Gleichmäßigkeit, mit der die Inkubation zwischen 7 und 14 Tagen liegt, tragen wir jedenfalls Bedenken, aus einer solchen Beobachtung zu weitgehende Schlüsse zu ziehen.

Initialerscheinungen: Als erste Krankheitszeichen werden unbestimmte Beschwerden, Kreuz- und Gliederschmerzen, Frösteln, Mattigkeit, Appetitlosigkeit, *Kopfschmerzen*, Lichtscheu, Conjunctivitis, Brechreiz, gelegentlich Erbrechen und Schweißausbrüche angegeben. Besonders auffallend und quälend sind oft die Kopfschmerzen, zumal sie meist von einer ausgesprochenen Überempfindlichkeit der Kopfhaut begleitet sind (ADAMY, LEVY SIMPSON). Der Sitz der Kopfschmerzen ist meist frontal oberhalb der Augenbrauen oder „hinter den Augen“, bisweilen auch occipital. Im letzteren Falle kann der Kopfschmerz zu Nackensteifigkeit führen. Frühsymptome, denen eine diagnostische Bedeutung zukommen kann, sind eigentümliche Sensationen der Zunge, die dem Patienten „schwer“ und „geschwollen“ erscheint. Ferner wird vielfach über *Durstgefühl*

geklagt, das so quälend ist, daß es weit über das Maß des Durstes bei Infektionen anderer Art hinausgeht. Wir selbst beobachteten solche Fälle in Übereinstimmung mit ADAMY und GRUNWALD und MEYER.

Mund, Rachen, Nase: Im Beginn der Krankheit kommt *Pharyngitis*, gesteigert bis zu ausgesprochener *Angina* mit Belägen vor. In abortiven Fällen, z. B. bei Kindern, kann die Angina das einzige Symptom sein. Die *Zunge* ist trocken und weist oft borkige Beläge oder leichtere Ulcerationen auf. In manchen Fällen — vermutlich in solchen, wo eine Infektion *bec à bouche* vorliegt — besteht ein Ödem der Zunge und der Gegend um den Mund. Beobachtungen dieser Art haben z. B. DUBIEF, RENDU, ADAMY, CARERAS und SABATÉ mitgeteilt. ADAMY fand in der zweiten Krankheitswoche Veränderungen der Zunge, die er als klassisch bezeichnet und folgendermaßen beschreibt: „Die Ränder und die Spitze reinigen sich, werden trocken, rissig rot. Die weißgrauen Beläge in der Mitte und am Grunde der Zunge trocknen ein, verfärben sich schmutzig braun. Die Zunge nimmt eine lederartige Konsistenz an. Bei leichterem Verlauf der Krankheit ähnelt die Zunge der Typhuszunge.“ *Herpes labialis* ist nicht ganz selten. LEVY SIMPSON sah ihn in etwa 5% der Fälle, CARLEBACH und MARKOWICZ beobachteten ihn in einem Fall, ADAMY bei 3 Fällen am Ende der ersten Krankheitswoche, auch von anderen Autoren liegen Einzelbeobachtungen dieser Art vor.

Von seiten der Nase wird *Nasenbluten* beobachtet. Es tritt gewöhnlich in der ersten Woche auf, ohne daß Zeichen einer Rhinitis bestehen. LEVY SIMPSON fand es in 21 Fällen = 25% und zwar darunter 8mal am ersten Tage, 3mal in den ersten Tagen, 5mal im Verlauf der zweiten Woche, einmal einen Tag vor Ausbruch der Krankheit. Nach LEVY SIMPSON ist das Nasenbluten gewöhnlich von mittlerer Stärke, war aber in einigen Fällen so stark, daß eine Tamponade gemacht werden mußte. *Trachea:* Die Trachea ist nur selten und dann gewöhnlich nur in geringem Grade befallen.

Lunge und Bronchialbaum: Zu den regelmäßigsten und charakteristischsten Zeichen der Krankheit gehört die *Psittacosispneumonie*. Sie entwickelt sich fast stets zunächst zentral, ohne auskultatorische oder perkutorische Phänomene zu machen. Jedenfalls werden die ersten pneumonischen Erscheinungen durch die Allgemeinsymptome verdeckt. Es bedarf für gewöhnlich einer Zeit von mindestens 5 Tagen, bis die ersten Krepitationsgeräusche wahrnehmbar sind; zur gleichen Zeit können in den Spitzen oder aber auch verstreut über den Lungen Rhonchi hörbar sein. Die Perkussion ergibt zu dieser Zeit meist keinerlei Befund. Wohl aber besteht in der Regel schon sehr frühzeitig Husten von wechselnder Stärke. LEVY SIMPSON beobachtete Hustenanfälle schweren Grades, die die Patienten sehr erschöpften und von ihnen gefürchtet waren, zumal sie Kopfschmerzen und Schlaflosigkeit verstärkten. Dieser Reizhusten fördert in den charakteristischen Fällen keinerlei Sputum zutage. In den späteren Stadien, auch gelegentlich in den letal verlaufenden Fällen verschwindet der Husten, wohl weniger durch eine Änderung des Lungenbefundes als durch Erschöpfung des Patienten. LEVY SIMPSON beobachtete aber auch Fälle, in denen der Husten nur unbedeutend war oder sogar ganz fehlte. Im Beginn der Pneumonie beobachtete ADAMY häufig eine keilförmige Ausdehnung in einem Lappen, wobei die Spitze des Keils hiluswärts liegt; diese Keilform habe eine gewisse diagnostische Bedeutung. Im Verlaufe der 2. Krankheitswoche

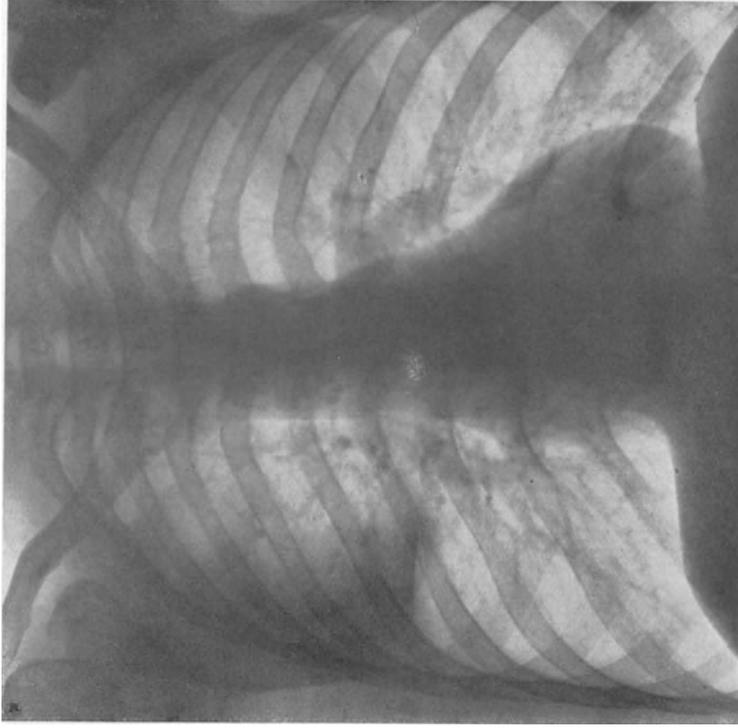


Abb. 11.

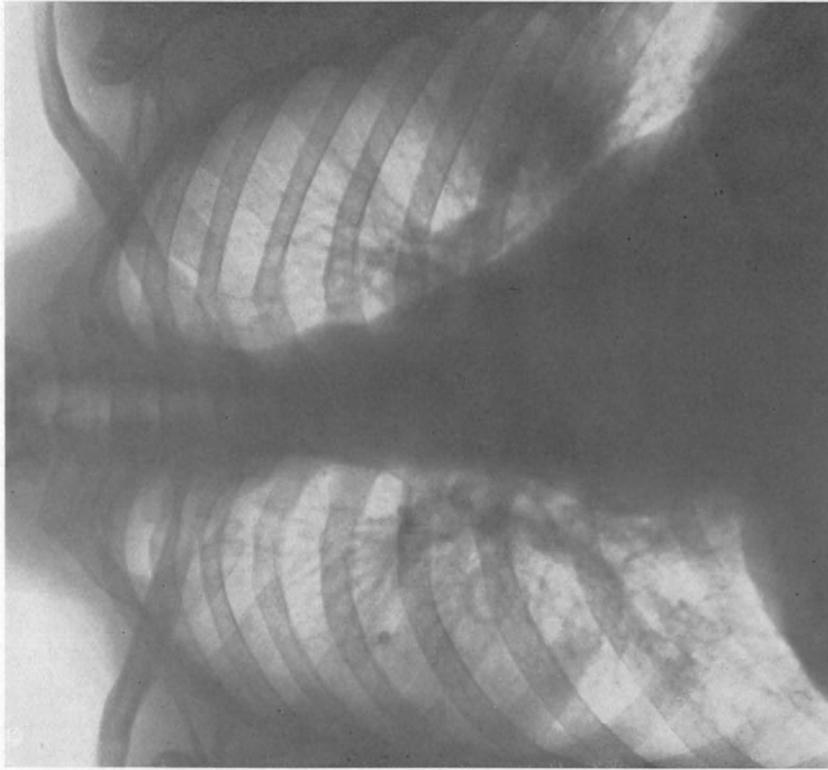


Abb. 10.

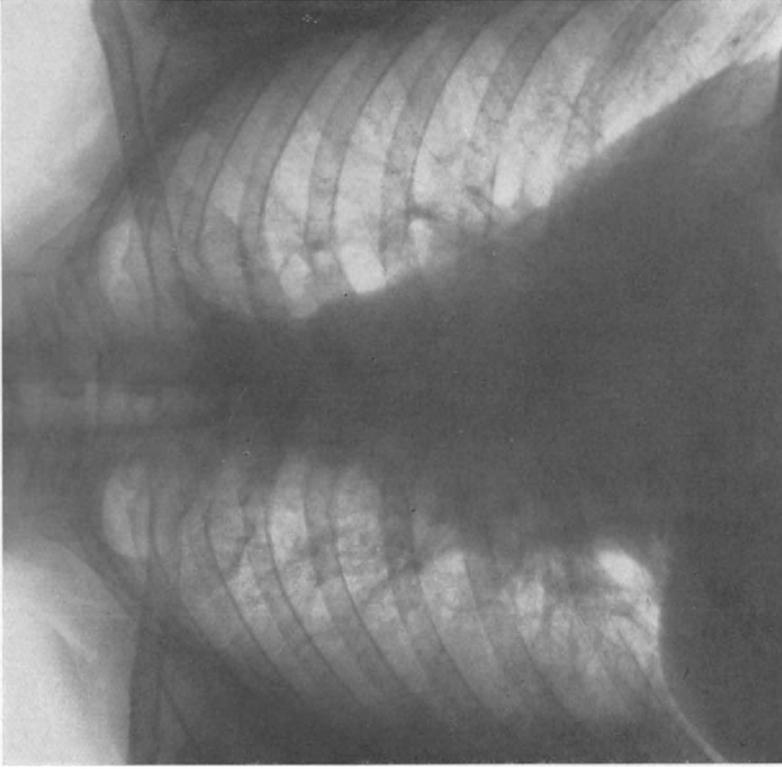


Abb. 13.

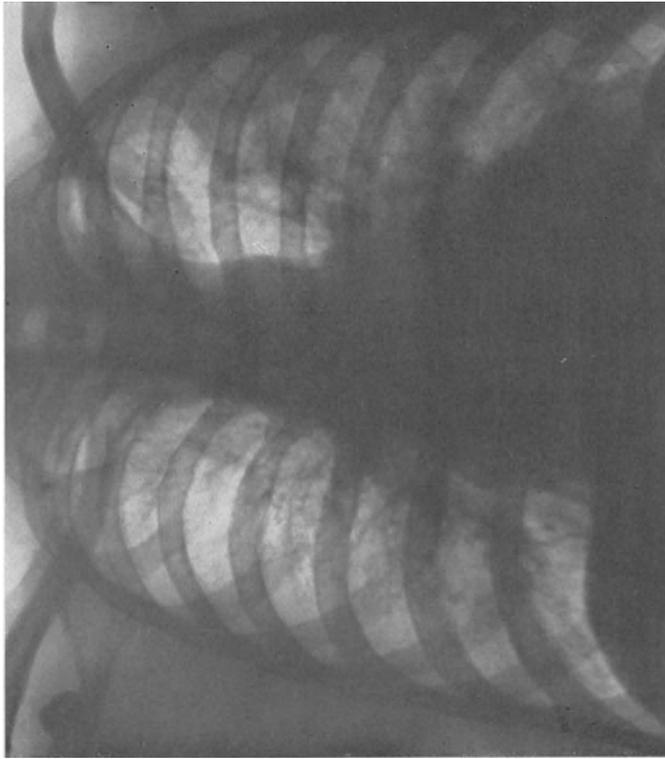


Abb. 12.

breitet sich die Pneumonie weiter und dabei oft in unregelmäßiger und wechselnder Weise aus, so daß LEVY SIMPSON gelegentlich den Eindruck einer „wandernden Pneumonie“ hatte. Häufiger entsteht das Bild einer konfluierenden Pneumonie, jedoch selten so, daß ein Lungenlappen durch Konfluenz in seiner Totalität befallen erschiene. Meist steht die *Geringfügigkeit des Perkussions- und Auskultationsbefundes in auffallendem Gegensatz zur Ausdehnung der Pneumonie, deren Grad nur im Röntgenbild und oft auch erst bei der Sektion richtig erkannt wird.* Bei stärkerer Konfluenz der Herde und Erreichung der peripheren Lungenteile treten perkutorisch Dämpfungen auf. Über den infiltrierten Partien gehen die Knistergeräusche allmählich in klein-mittelblasige klingende Rasselgeräusche über. Das Atemgeräusch ist verschärft, nur selten stellenweise bronchial.

Einige wohlgelungene Röntgenaufnahmen aus verschiedenen Stadien der Psittacosis-pneumonie sind von ADAMY (2) in unsere Abb. 10—13 übernommen worden. Abb. 10 zeigt den Typus des keilförmigen Infiltrats im Beginn der Krankheit (7. Krankheitstag). Gleichzeitig zeigt sie die Vermehrung des Hilusschattens. Abb. 11 zeigt ein ähnliches Bild, das bei einer ambulatorischen Form am 8. Krankheitstage gewonnen wurde. Bei genauer klinischer Untersuchung dieses Patienten, der nur das Krankheitsbild einer Infektion der Rachenorgane bot, bestand feinstes Knistern, und der Patient hatte keinerlei Husten und Auswurf. Abb. 12 zeigt das Höhestadium der Entwicklung am Ende der 2. Krankheitswoche. Die Verdichtungen haben sehr zugenommen, aber der fleckige, d. h. lobulärpneumonische Charakter der Pneumonie tritt deutlich zutage. Abb. 13 ist von dem zu Abb. 10 gehörigen Patienten gewonnen und zeigt das Endstadium der Pneumonie, die die ganze rechte Lunge mit ergriffen hatte, eine Woche nach der Entfieberung.

Von besonderer Eigentümlichkeit ist das meist *völlige oder fast völlige Fehlen von Sputum*, das der Pneumonie den Namen der „*sputumlosen Pneumonie*“ eingetragen hat. Der Mangel an Sekretion in die Bronchiolen und Bronchien kann so beträchtlich sein, daß — wie wir in einem Falle beobachteten — selbst bei der Sektion nach Aufschneiden der Lungen trotz diffuser pneumonischer Veränderungen in allen Lappen keinerlei Sekret in den Bronchien mit dem Auge sichtbar und ihre Schleimhaut völlig reizlos ist. Erst bei Beginn der lytischen Entfieberung setzt geringe Expektoration ein und deutet die Lösung an. In manchen Fällen ist jedoch die Pneumonie von Anfang an mit einer gewissen Sekretbildung verknüpft, ja es werden Fälle beobachtet, bei denen reichlich Sputum vorhanden ist. Der Verdacht liegt nahe, daß eine Sekretion stärkeren Grades nicht der spezifischen Pneumonie, sondern der Infektion durch Sekundärerreger zuzuschreiben ist. Wird Sputum beobachtet, dann ist es anfangs glasig-schleimig, zähe und hat eine leicht rostbraune Färbung. Auch dunkel-schokoladenfarbener Farbton, wie bei Grippe, wird beobachtet. LEVY SIMPSON beobachtete eine Hämoptoe. Gegen die Lösung hin wird der Auswurf lockerer, eitrig und verschwindet meist in der 2. Woche nach der Entfieberung. *Bakteriologisch* sind eine große Anzahl von Einzelbefunden mitgeteilt worden. Es fanden sich Influenzabacillen, Pneumokokken, Streptokokken, Mikrokokken, größere Keime, denen allen wohl nur eine sekundäre Bedeutung zukommt. Eine ätiologische Bedeutung vermutet besonders EIGLER bei den von ihm im Sputum von 11 Patienten gefundenen influenzaähnlichen Kokkobacillen (s. Kap. VIII).

Die *Pleura* wird *fast nie ergriffen*. In einem Falle sah ADAMY einen kleinen Mantelerguß, LEVY SIMPSON und HEGLER berichten von je einer bei der Sektion festgestellten leichten Pleuritis. Empyeme wurden nicht beobachtet.

Selbst bei ausgedehnter Beteiligung der Lungen ist die Atemzahl nicht oder nur in geringem Grade beschleunigt und der Atem vertieft. Auch subjektiv wird so gut wie nie über Atemnot geklagt, obwohl gelegentlich Nasenflügelatmen zu beobachten ist.

Kreislauforgane: Schon am äußeren Gesichtsausdruck, am blaßgrauen bis bläulichen Farbton des Gesichts erkennt man die *Cyanose*, die zu den regelmäßigsten Erscheinungen der Psittacosis gehört und bei dem fehlenden oder geringen Lungenbefund nur toxisch bedingt sein kann. Fast regelmäßig findet sich eine erhebliche *Hypotonie* um 100 mm Hg oder darunter. Der Puls ist weich, leicht unterdrückbar, öfters dikrot. Arrhythmien kommen namentlich in späteren Stadien der Krankheit vor. Die *Frequenz des Pulses* ist wechselnd. ADAMY, MEYER und GRUNWALD fanden häufiger eine mäßige Beschleunigung. LEVY SIMPSON, BARROS, HEGLER, IMHÄUSER, GÜNTHER betonen eine relative Bradykardie. Von Einfluß auf die Angaben über die Pulszahl ist wohl das Krankheitsstadium. In späteren Stadien und namentlich bei schwereren Fällen und als Zeichen der Verschlimmerung wird eine Beschleunigung beobachtet. Besonders gefürchtet sind die *Kollapse* in der 2. Krankheitshälfte, die oft einen bedrohlichen Grad annehmen und schwer zu bekämpfen sind. Sie sind von blauschwarzer Färbung des Gesichts und der Extremitäten begleitet. Die *Herztöne* sind leise, perkutorisch kann leichte Dilatation festgestellt werden.

Auch nach Überstehen der Krankheit kann noch geraume Zeit in der *Rekonvaleszenz die Schwäche des Herzmuskels* bestehen bleiben, die sich in Beklemmungen, Ohnmachtsgefühl, Ungleichheit des Pulses, Hypotonie äußert.

Nervensystem: In der überwiegenden Mehrzahl der Fälle und meist schon frühzeitig ist das Zentralnervensystem deutlich mitbefallen. Der Zustand einer geringeren oder stärkeren *Benommenheit* macht die Krankheit in ihren Anfangsstadien dem Typhus ähnlich. Nicht selten wird über *Sehstörungen* und *Schwerhörigkeit* geklagt. Die Unklarheit des Bewußtseins äußert sich oft in Erregtheit, verändertem Wesen, Ruhelosigkeit, die sich zu Delirien jeder Stärke steigern kann. Bezeichnend für die Häufigkeit und das Vorherrschen dieser cerebralen Symptome ist die Tatsache, daß die ersten, der mit dem Monat Dezember gehäuft auftretenden Psittacosisfälle in Hamburg nicht auf die Innere- oder Infektionsabteilung, sondern auf die neurologische Abteilung des Krankenhauses in Parmbeck gebracht wurden. Die *psychischen Störungen* äußern sich in verschiedensten Formen vom Stupor bis zur maniakalischen Erregtheit, in Feindseligkeit gegen die Ärzte und das Pflegepersonal, in Desorientiertheit, depressiven oder euphorischen Stimmungen, Amnesie für einen großen Teil der Krankheit. Unter den *nervösen Beschwerden* ist im Anfang der Kopfschmerz, über den oben Näheres ausgeführt wurde, am hervorstechendsten. Die Haut ist hyperästhetisch. In allen schwereren Fällen besteht ein sehr deutlicher Tremor der Hände. Die Sehnenreflexe fand ADAMY teils gesteigert, teils — im Höhestadium der Krankheit — deutlich herabgesetzt. Auch fand er Zuckungen im Gesicht und Pyramidenzeichen in Form eines positiven Oppenheim-, Gordon-, seltener Babinski-Reflexes. Viele Kranke werden von Schlaflosigkeit sehr gequält. Wegen dieser für Encephalitis sprechenden Zeichen untersuchte ADAMY mehrfach den Liquor. Es fand sich von Krankheitszeichen nur eine Druckerhöhung. Die Zellzahl stand an der oberen Grenze der Norm. Globulinreaktion und Mastixreaktion waren negativ, der

Zuckergehalt betrug 0,08%. Einmal beobachtete ADAMY eine nervöse Spätschädigung in Form *peripherer Neuritis* im Ulnarisgebiet. THOMSON und VOLTERRA sahen Amblyopie mit Hemianopsie. Parkinsonismus beobachteten THOMSON und ADAMY. In schweren Fällen und namentlich bei tödlich verlaufenden Fällen in den Endstadien besteht meist ein komatöser Zustand.

Verdauungsapparat, Bauchorgane: Stärkeres Befallensein des Verdauungstrakts ist selten, leichtere Grade kommen öfters vor. Abdominelle Schmerzen, die sogar zur Fehldiagnose Appendicitis führen können (LEVY SIMPSON) oder an Peritonitis erinnerten (GRUNWALD und MEYER), wurden nur vereinzelt beobachtet, dagegen ist ein gewisses Unbehagen, Übelkeit oder sogar Erbrechen öfters vorhanden. Am häufigsten besteht Verstopfung, die während der ganzen Krankheit anhalten kann. Das Abdomen ist leicht gebläht, und Meteorismus besteht. Diarrhöen fand LEVY SIMPSON in 12% der Fälle. Dabei konnten die Stühle erbssuppenähnlich sein und Blut konnte nachweisbar sein, so daß in solchen Fällen die Differentialdiagnose gegen Typhus besonders schwierig ist. Die *Leber* sah ADAMY auf der Höhe der Krankheit meist geschwollen, mehr oder weniger weich tastbar, nicht druckschmerzhaft. Auch GRUNWALD und MEYER erwähnen Lebervergrößerung. Urobilinogen ist meist im Urin nachweisbar, Ikterus kommt nur ganz ausnahmsweise vor. Die *Milz* ist meist nicht oder nur vorübergehend tastbar. Die *Nieren* liefern einen während des Fiebers konzentrierten Urin, der häufig geringe Mengen von Eiweiß enthält. Schwerere Veränderungen kommen vor, sind aber selten. So sahen ADAMY, BARROS, LEVY SIMPSON gelegentlich Hämaturie. BARROS, STÉFANOPOLI, sahen Urämien. Die *Diazoreaktion* fällt unregelmäßig aus; sie kann vorhanden sein, fehlt aber auch oft.

Haut: ADAMY sah bei 5 von 11 klinisch beobachteten Fällen exanthematische Veränderungen, die jedoch keinen einheitlichen Charakter darboten. Ähnliche Beobachtungen machten LEVY SIMPSON und HUTCHISON. Das Exanthem wird als unregelmäßig verteilt beschrieben, ist meist makulös, gelegentlich roseolaähnlich; im Zentrum der Effloreszenzen bestehen manchmal punktförmige Hämorrhagien, auch kann das Zentrum leicht erhaben sein; die Umgebung tritt als weißer Hof hervor. Die Flecken treten schubweise und an den verschiedensten Stellen des Körpers auf. Dem Exanthem kann Schuppung folgen. Auch eine hämorrhagische Diathese und einmal ausgedehnte subkonjunktivale Blutungen fand ADAMY. Nach dem gleichen Autor ist das RUMPEL-LEEDESche Phänomen regelmäßig positiv und tritt oft schon eine Minute nach Umschnürung des Armes in Form kleiner Petechien in der Ellenbeuge auf.

Blut: Am roten Blutbild sind Besonderheiten nicht beobachtet worden. Klinisch tritt eine leichte Anämie manchmal hervor. Die Angaben über die Zahl der *Leukocyten* sind nicht ganz einheitlich. Im ganzen und großen schwanken die Werte um die Normalzahl, sind aber wohl häufiger leicht vermehrt als vermindert. LEVY SIMPSON fand bei systematischen Untersuchungen von 16 Kranken, daß die Zahlen bei einem und demselben Kranken nicht unbeträchtlich schwanken können. Ein Patient hatte am 10. Krankheitstag 6 750, am 11. 10 280, ein anderer am 9. 8 000, am 13. 17 200 Leukocyten. Unter 19 zwischen dem 5. und 17. Krankheitstage ausgeführten Zählungen finden sich einmal 5 760 Zellen, 4mal zwischen 6 und 7000, 3mal zwischen 7 und 8000, 10mal 8000 und mehr Zellen. Nur einmal fand sich am 7. Tage eine Leukopenie

von 3360 Zellen. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen ADAMY, CARLEBACH und MARKOWICZ, HEGLER, GRUNWALD und MEYER, GÜNTHER, IMHÄUSER, RIVERS, BENJAMIN und BERRY, und Gleiches wurde auch bei den von uns mitbeobachteten Fällen festgestellt.

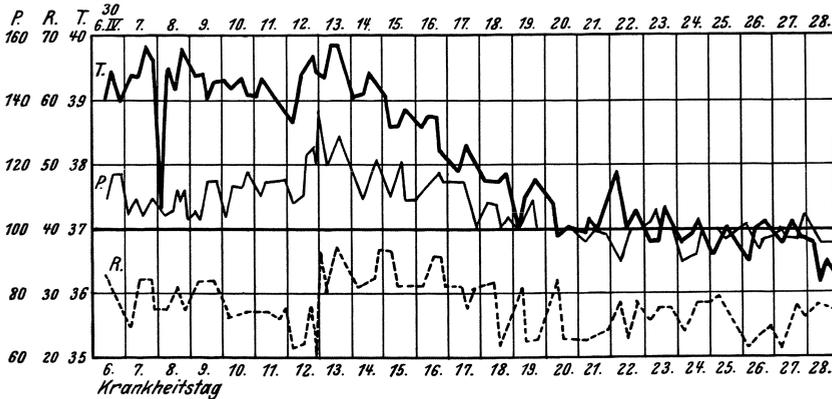


Abb. 14. Gleichmäßige Continua; geringe Remissionen.
(Nach ADAMY, Dtsch. Arch. klin. Med. 169, H. 5/6, 1930.)

Die Prozentzahlen ergeben eine Linksverschiebung und Vermehrung der stabkernigen Zellen. Die segmentkernigen Neutrophilen weisen normale oder leicht vermehrte Zahlen auf. In den in Heilung ausgehenden Fällen geht die Zahl der Neutrophilen etwas herunter, und die Zahl der Lymphocyten steigt an.

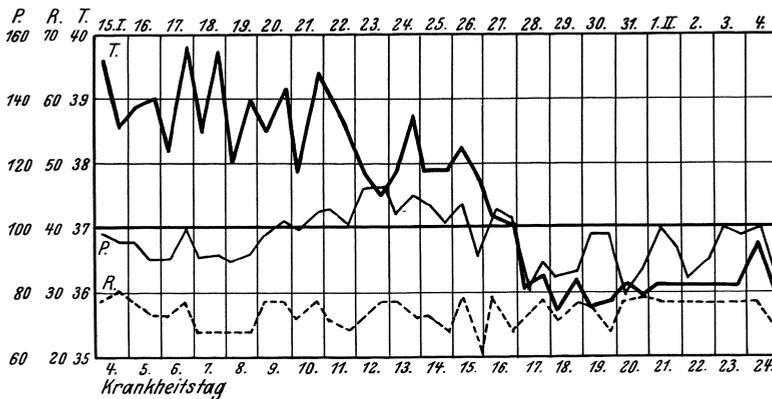


Abb. 15. Schwankende Continua; mäßige Remissionen.
(Nach LEVY SIMPSON, in STURDEE und SCOTT, Rep. publ. Health a. med. Subjects. 1930, Nr 61, 33.)

Die eosinophilen Zellen verschwinden oft im Beginn der Krankheit und treten später wieder auf, können aber auch in geringer Zahl von Anfang an nachweisbar sein (GRUNWALD und MEYER). Die Monocyten halten sich meist in normalen Grenzen. Charakteristisch ist nach ADAMY besonders der steile Anstieg der Stabkernigen im Beginn und ein Absinken im weiteren Verlauf der Krankheit; der Höchstwert wird in der Mitte der ersten Krankheitswoche erreicht. Die im Beginn normalen Lymphocytenzahlen nehmen rasch ab und

erreichen den tiefsten Punkt am Ende der zweiten Krankheitswoche; danach steigen sie gradlinig an, um etwa 3 Wochen nach der Entfieberung den

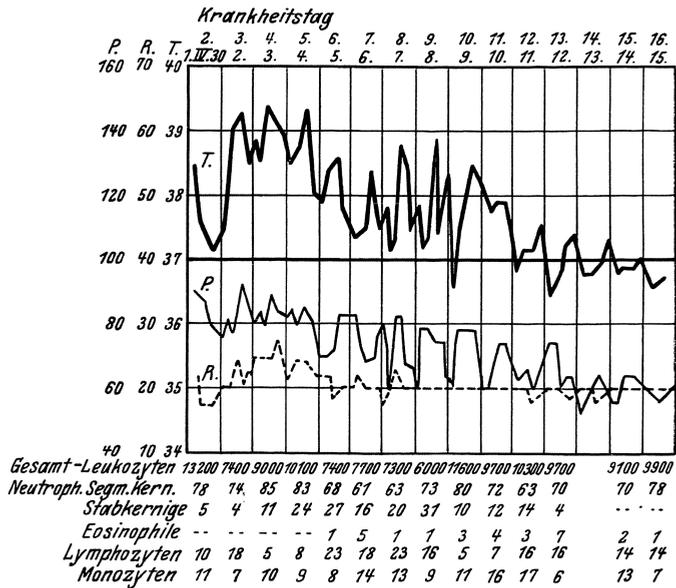


Abb. 16. Unregelmäßige Continua; ausgeprägte, unregelmäßige Remissionen. [Nach RIVERS, BENJAMIN, BERRY, J. amer. med. Assoc. 95, 577 (1930).]

Höhepunkt zu erreichen. Einige Beispiele finden sich den Fieberkurven der Abb. 16 u. 18 beige druckt.

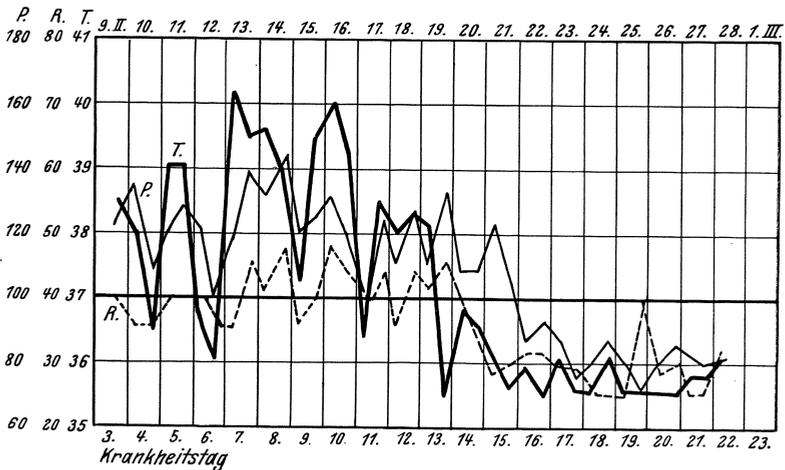


Abb. 17. Ausgeprägter Remissionstyp mit Ausgang in Heilung. (Nach LEVY SIMPSON in STURDEE und SCOTT, Rep. publ. Health a. med. Subjects, 1930, Nr 61, 32.)

Die Senkungsgeschwindigkeit der Erythrocyten ist nach ADAMY im Gegensatz zum Typhus von Anfang an beträchtlich erhöht. Der Höhepunkt (100—120 mm nach 1 Stunde) wird am Ende der Krankheit erreicht. Auch in

der Rekonvaleszenz bleibt die Senkungsgeschwindigkeit noch lange Zeit beträchtlich erhöht.

Fieber: Der Verlauf der Temperatur hat in vieler Hinsicht Ähnlichkeit mit dem Typhus, ist aber wechselvoller. Entsprechend dem verschiedenartigen

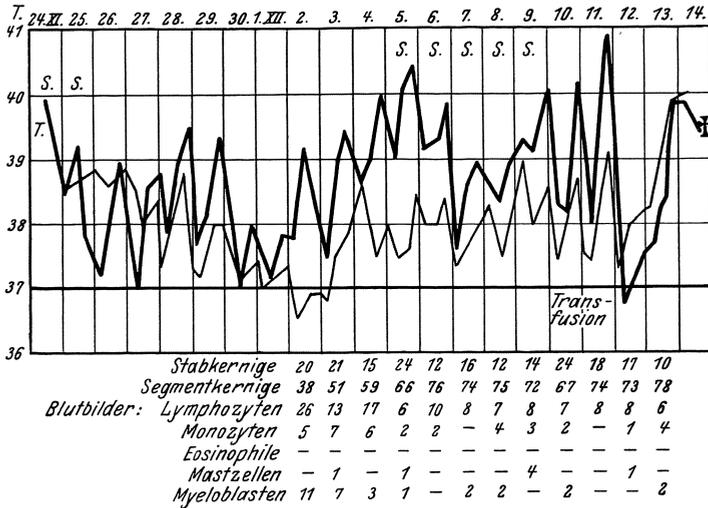


Abb. 18. Ausgeprägter Remissionstyp mit tödlichem Ausgang. (Nach GRUNWALD und MEYER, Dtsch. med. Wschr. 1930, 174.)

Beginn der Krankheit erfolgt der Temperaturanstieg entweder allmählich oder sehr schnell. Die Continua im Stadium akmes ist meist durch morgendliche Remissionen unterbrochen. Doch kommen auch fast ununterbrochene Temperaturen um 40 Grad vor. In Abb. 14—19 sind einige charakteristische Kurven wiedergegeben. Kritische Entfieberung erfolgt nur selten. Nach einer Periode von etwa 10—14 Tagen setzt eine etwa 3—5 Tage dauernde Lysis ein. Bei den ambulanten Fällen kann der Fiebertypus beträchtlichen Schwankungen unterliegen. Relapse des Fiebers werden öfters beobachtet, dagegen kommen eigentliche Rezidive der Krankheit kaum vor¹.

Von *Komplikationen* sahen RUNDLE (nach STURDEE und SCOTT) und THOMSON sowie ADAMY *Parotitis*, letzterer auch einmal *Otitis*. *Thrombosen* der Schenkelvenen beobachteten u. a. BARROS, ADAMY, HUTCHISON,

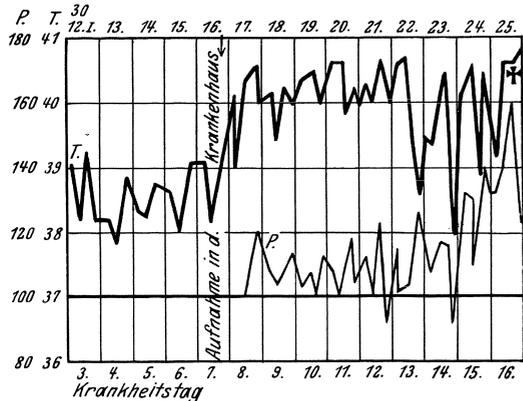


Abb. 19. Protrahierte, unregelmäßige Continua mit tödlichem Ausgang. (Fall M. A., eigene Beobachtung, Krankenhaus Westend, Abt. W. SCHULTZ.)

¹ Ein von GRUNWALD und MEYER beobachtetes Rezidiv (Fall 2) entzieht sich näherer Beurteilung, da der Fall durch Streptokokkensepsis kompliziert war.

LEVY SIMPSON. In seltenen Fällen bestand eine leichte *Pleuritis* (BARROS, ADAMY). *Myokarditis* sah ADAMY oft in der Rekonvaleszenz.

Besondere Verlaufsformen. Bei manchen Kranken treten die pneumonischen Erscheinungen sehr zurück. In solchen Fällen kann während der ganzen Krankheit ein vorwiegend typhöses Bild vorliegen (MACLACHLAN, PERMAR und ROGERS).

LEVY SIMPSON beobachtete mehrere Erkrankungen, die auffallend lange, bis zu 11 Tagen, ambulant durchgemacht wurden. Diese Fälle waren keineswegs immer im Verlaufe günstig, vielmehr sah LEVY SIMPSON unter 11 derartigen Fällen 2 tödlich ausgehen, 7 unter normaler Schwere und nur 2 besonders leicht verlaufen.

Daneben kommen aber auch abortive Fälle vor, jedoch meist bei Kindern oder Jugendlichen.

Gelegentlich erschöpft sich das Krankheitsbild in einer diphtheroiden Angina (DUJARDIN - BEAUMETZ, BARROS u. a.), manchmal stehen gastro - intestinale Symptome im Vordergrund.

Die Rekonvaleszenz. Die Rekonvaleszenz ist fast immer sehr verzögert. Die Kranken leiden an lange anhaltenden Schwächezuständen, insbesondere an einer Schwäche des Herz- und Gefäßsystems, und werden kaum vor Ablauf von 2—3 Monaten wieder arbeitsfähig. Manche Kranke, die vor vielen Jahren an Psittacosis erkrankt waren und uns bei Gelegenheit der jetzigen Epidemie ihre damaligen Erlebnisse mitteilten, beschreiben eindrucksvoll das psychische Trauma, das mit der schweren Krankheit verknüpft war und unter dem sie noch jetzt, zum Teil nach Jahrzehnten, leiden.

Krankheitsdauer. Der kritische Zeitpunkt wird in der Regel in der zweiten Hälfte der 2. Krankheitswoche erreicht. Meist — wenn auch nicht immer — entscheidet sich zu dieser Zeit das Schicksal des Kranken. In den letal ausgehenden Fällen erfolgt der Tod oft um den 13. Krankheitstag, nicht selten aber auch früher oder später. In den zur Heilung kommenden Fällen geht in der dritten Woche das Fieber langsam herunter, das Sensorium wird freier, eine geringe Lösung der Pneumonie setzt ein. Herz-, Gefäß- und allgemeine Körperschwäche halten noch lange an. Die Krankheitsdauer kann in leichten Fällen auch verkürzt, in anderen Fällen, die nicht immer klinisch besonders schwer zu sein brauchen, verlängert sein.

Prognose. Die Prognose ist bei der Psittacosis stets ungewiß. In allen Fällen, wo die Lungen- und Gefäßerscheinungen und die nervösen Symptome deutlich ausgesprochen sind, muß mit der Möglichkeit eines letalen Ausganges gerechnet werden. Wie in Kapitel V ausgeführt wurde, spielt dabei das Alter eine große Rolle, insofern Kinder fast gar nicht, Jugendliche in sehr geringem, jüngere Erwachsene in mäßigem Grade gefährdet sind. In hohem Maße sind es alle älteren Personen etwa von der Mitte der dreißiger Jahre an und besonders das 5. und 6. Lebensjahrzehnt. Die Letalität der Krankheit ergibt bei Zugrundelegung großer Zahlen und Einrechnung aller Altersklassen einen Wert von etwa 20%. Diese Zahl stellt aber einen verhältnismäßig günstigen Wert dar. Bei kleineren Endemien kann die Letalität wesentlich höher sein. Das erklärt, warum in der Literatur zum Teil Werte von 30—40% angegeben werden.

Diagnose und Differentialdiagnose. Aus der vorangegangenen Schilderung der Symptome ergibt sich, daß im Beginn der Krankheit klinische Anzeichen

fehlen, die es erlaubten, die Krankheit sicher zu diagnostizieren. Am größten erscheint die Ähnlichkeit mit typhös-paratyphösen Infektionen. Ein eigentlicher Verdacht auf Psittacosis ergibt sich aus den klinischen Symptomen erst beim Auftreten der Lungenerscheinungen, namentlich wenn gleichzeitig alle Laboratoriumsuntersuchungen auf eine typhöse Infektion negativ ausfallen. Von einer Pneumonie gewöhnlicher Art unterscheidet sich die jetzt sich entwickelnde Pneumonie des Kranken durch die fehlende Beeinflussung des Atemtypus und der Atemfrequenz, durch das Fehlen oder die Geringfügigkeit des Auswurfs, durch die Unbeständigkeit der physikalischen Symptome, durch den Mangel an Dämpfung und Bronchialatmen, durch das Fehlen von Pleuraschmerzen, insbesondere durch *das Mißverhältnis zwischen der Schwere des Krankheitsbildes und den objektiven Lungensymptomen und durch das meist starke Hervortreten der psychischen und nervösen Erscheinungen*. Von der Influenza ist das Krankheitsbild durch die Art seines Entstehens und das Fehlen der katarrhalischen Erscheinungen deutlich unterschieden. In diesem Stadium der Krankheit kann also zunächst die Diagnose auf „*atypische Pneumonie*“ gestellt werden. Unter den Ursachen „atypischer Pneumonie“ muß an die Möglichkeit der Psittacosis gedacht werden. Eine Sicherung der Diagnose ist nunmehr möglich, wenn sich durch nähere Erhebungen der Zusammenhang mit einem erkrankten Papagei ergibt. Auch wenn der in Frage kommende Papagei nicht sichtbar krank ist, und namentlich auch, wenn ähnliche Erkrankungen in der nächsten Umgebung des Kranken aufgetreten sind, ergibt sich ein Verdachtsmoment.

Denkt man bei diesem Krankheitsbild nur überhaupt an die Psittacosis, so bereitet die Diagnose kaum mehr Schwierigkeiten. Denn von den differentialdiagnostisch in Frage kommenden Krankheiten muß man bei Typhus Leukopenie, Milztumor, Roseolen, Bakteriennachweis oder positive WIDALSche Reaktion verlangen; der *Pneumotypus* verläuft nicht als atypische, sputumlose Pneumonie, und die WIDALSche Reaktion ist positiv; die *Influenza* geht mit katarrhalischen Erscheinungen der oberen Luftwege einher, und wenn Lungenerscheinungen vorhanden sind, fehlt es nie an dem — meist sogar charakteristischen — Grippe-sputum; *Bronchopneumonien* gehen mit Sputum einher und machen nicht die ausgesprochenen cerebralen Symptome und nicht das kontinuierliche hohe Fieber und die akute Gefäßschwäche; für *croupöse Pneumonie* fehlt die Lappenbeteiligung und die Beeinflussung der Atmung; *Lungenpest* und *Lungenrotz* sind bakteriologisch im Sputum diagnostizierbar, *Fleckfieber* durch das Exanthem und vor allem durch die stets positive WEIL-FELIXsche Reaktion. Größere diagnostische Schwierigkeiten sind also nur dann zu erwarten, wenn die Psittakosesymptome der Lungen, des Zentralnervensystems, des Kreislaufs und Blutes wenig ausgesprochen sind oder wenn eine atypische Verlaufsform (s. oben) vorliegt.

Therapie. Über eine spezifische Therapie der Psittacosis verfügen wir bisher nicht, da der Erreger der Krankheit bisher unbekannt ist (Näheres s. Anhang). Entschieden am Platze ist ein Versuch mit Rekonvaleszentenserum oder, wo dieses nicht erreichbar ist, mit Normal- oder anderem, wie z. B. Streptokokkenserum. Bei der aktivierenden und entgiftenden Wirkung, die das Serum meist entfaltet, scheint uns ein Versuch in jedem Falle angezeigt. Wir stimmen darin mit GRUNWALD und MEYER, ADAMY, v. TEUBERN, IMHÄUSER, BEDSON und WESTERN, LEVY SIMPSON, ARMSTRONG u. a. überein.

Die symptomatische Behandlung der Psittakosekranken bedarf der größten Aufmerksamkeit. Insbesondere muß von Anfang an die Gefäßschwäche bekämpft werden, da mit ihrer Verschlimmerung im Verlaufe der Krankheit stets zu rechnen ist. GRUNWALD und MEYER haben in bedrohlichen Stadien von der Bluttransfusion gute Erfolge gesehen. Gegen die Lungenentzündung hat sich an vielen Stellen Transpulmin bewährt. ADAMY empfiehlt zweimal täglich Injektion von 1—2 ccm. Gegen die schweren Kopfschmerzen und die Schlaflosigkeit müssen stärkere Narkotica angewandt werden. Im übrigen muß der Arzt bei der Diagnose Psittacosis sich stets bewußt bleiben, daß sein Patient in Lebensgefahr schwebt, und muß daher von Anfang an auf sorgfältigste Allgemeinpflege, geeignete Ernährung, Pflege der Haut und der Schleimhäute bedacht sein. Angesichts der *Gefahr einer Übertragung*, die für den Arzt und das Pflegepersonal besteht, sind Schutzmaßnahmen geboten, unter denen eine Schutzmaske über Nase und Mund und Desinfektion der Hände nach Kontakt mit dem Kranken, seiner Wäsche und seinen Ausscheidungen besonders hervorgehoben seien.

Anhang: Spezifische Diagnostik und Therapie.

Angesichts der nicht voll befriedigenden Ergebnisse bei der ätiologischen Psittacosisforschung (s. Kap. VIII) mußte es als besonderer Gewinn erscheinen, wenn es gelang, aus diesen Studien wenigstens *Anhaltspunkte für eine spezifische Diagnostik und Therapie* zu gewinnen.

Um eine experimentelle Grundlage für die Wirkung von *Rekonvaleszenten-serum* zu gewinnen, wurden von verschiedenen Autoren *Neutralisationsversuche* mit Psittakosevirus angestellt.

BEDSON und WESTERN glauben nach Überwindung der anfänglichen Schwierigkeiten auf dem Wege zu sein, mit Hilfe eines sehr wirksamen und verhältnismäßig konstanten Virus Rekonvaleszentensera auswerten zu können. RIVERS, BERRY und RHOADS benutzten für den gleichen Zweck die intracerebrale Impfung von Kaninchen, bei denen regelmäßig nach dieser Art von Infektion hohes Fieber von 40—42° entstehen soll. Sie digerierten Virusaufschwemmungen 5—6 Stunden bei 37° C einerseits mit Rekonvaleszentenserum, andererseits zur Kontrolle mit Normalserum oder Psittakosefrühserum. Während bei dem Kontrolltier durch die Injektion die hohen Temperaturen nicht verhindert werden konnten, zeigten die Tiere mit Rekonvaleszentenserum keine Erhöhung über 40°. ARMSTRONG, MCCOY und BRANHAM konnten virushaltige Faeces von Papageien durch Rekonvaleszentenserum nicht neutralisieren. SACQUÉPÉE und FERRABOUC glauben gesehen zu haben, daß bei Zusatz von Rekonvaleszentenserum zum Virus der Eintritt der Infektion etwas hinausgezögert wird.

Über *aktive Immunisierung* mit abgetötetem Virus liegt ein Versuch von BEDSON und WESTERN vor.

10%ige Mäusemilzaufschwemmungen einer Menschenviruspassage wurden mit gleichem Volumen gepufferter Phosphatlösung und 0,2% Formalin 2 Tage bei Zimmertemperatur, dann im Eisschrank gehalten. Mäuse wurden in Abständen von 8 Tagen 3mal mit 0,3 ccm dieses Gemisches behandelt. 12 Tage nach der letzten Injektion wurden 2 dieser Mäuse sowie eine normale Kontrollmaus mit der tödlichen Dosis eines Papageienstammes gespritzt. Die Kontrollmaus erkrankte nach 5 Tagen und starb nach weiteren 4 Tagen. Die beiden immunisierten Mäuse blieben bis zu einem Monat gesund und wurden dann getötet. Endgültige Schlüsse können nach BEDSON und WESTERN aus diesem kleinen Versuch nicht gezogen werden. Eine Kontrolle mit unspezifisch vorbehandelten Mäusen fehlt.

BEDSON und WESTERN führten auch einige *Komplementbindungsreaktionen* mit 2 Rekonvaleszentenseren aus. Als Antigen diente Mäusemilzaufschwemmung. Über die praktische Brauchbarkeit der Reaktion für die Diagnose der Psittacosis kann noch nichts Näheres gesagt werden.

B. Pathologische Anatomie.

Die Besonderheit des klinischen Bildes der Psittacosis und die Schwierigkeiten bei der ätiologischen Forschung haben früher und besonders bei der letzten Pandemie die Aufmerksamkeit auf das Studium der histo-pathologischen Veränderungen gelenkt, weil man hoffte, auf diesem Wege Aufschluß über das Wesen der Krankheit zu gewinnen. Die Gesamtausbeute dieser Forschungen ist nicht allzu groß. An den meisten Organen haben sich charakteristische Gewebsveränderungen nicht nachweisen lassen, und auch bei den im Vordergrund des Interesses stehenden Veränderungen der Lunge haben sich nicht ausreichende Anhaltspunkte ergeben, um aus dem makroskopischen oder mikroskopischen Bilde die Psittacospneumonie von allen anderen Arten der Pneumonie sicher abzugrenzen. Wie des näheren ausgeführt werden wird, unterscheidet sich die Psittacospneumonie allerdings von der großen Mehrzahl der anderen Pneumonien, insbesondere der croupösen Pneumonie, der Bronchopneumonie und der Influenzapneumonie eindeutig. Aber es kommen in seltenen Fällen Pneumonien anderer Genese vor, wie z. B. die sog. Streptokokkenpneumonie FINKLERS oder wie die „asthenische Pneumonie“, von denen nach dem bisherigen Stande der Forschung die Psittacospneumonie nicht sicher abzugrenzen ist. Außerdem ist eine deutliche Unterscheidung der Psittacospneumonie von den genannten anderen Pneumonien nur dann möglich, wenn nicht durch hinzutretende bronchopneumonische Veränderungen das charakteristische Bild beeinträchtigt oder überdeckt wird.

Die Erwartung, daß sich bei so ausgesprochenen psychischen und nervösen Erscheinungen, wie sie das Psittakosebild beherrschen, pathologisch-anatomische Veränderungen am Zentralnervensystem nachweisen lassen würden, hat sich nicht bestätigt. Auch am Verdauungstrakt, der zwar beim Menschen meist nur geringe klinische Erscheinungen macht, beim Papagei aber klinisch so sehr in Mitleidenschaft gezogen erscheint, haben sich Veränderungen nicht nachweisen lassen.

Aus den zahlreichen und eingehenden pathologisch-anatomischen Untersuchungen, die in verschiedenen Ländern von vielen Autoren ausgeführt worden sind (LEICHTENSTERN, FINKLER, SIEGMUND, OBERNDORFER, GIESE, HUTCHISON-ROWLANDS-LEVY SIMPSON-TURNBULL, MACLACHLAN-PERMAR-ROGERS u. v. a.), ergibt sich folgendes Gesamtbild.

Die Haut, an der die cyanotische Färbung noch erkennbar sein kann, bietet keine Besonderheiten.

Die quergestreifte *Muskulatur* des Körpers zeigt nicht selten im Bereiche der Recti abdominis wachstartige Degeneration und Blutungen. (Dieser Befund fand sich bei 2 von unseren Fällen bestätigt.)

An *Gehirn* und *Rückenmark* wurden regelmäßige oder gar charakteristische Veränderungen nicht nachgewiesen. HEGLER sah einmal multiple Erweichungsherde, Neurocytophagien und Gliarsetten in verschiedenen Abschnitten des Großhirns und Kleinhirns; GIESE erwähnt sulzige Durchtränkung und Piaverdickung. Blutungen unter der Dura fand HERDERSCHÉE. Auch LEVY SIMPSON erwähnt eine Kongestion und ödematöse Durchtränkung des Gehirns und Rückenmarks und als nicht seltenen Befund gleichfalls Blutungen.

Herz und *Herzbeutel* ohne besondere Veränderungen.

Die *Rachenorgane* zeigen gelegentlich Veränderungen im Sinne einer Pharyngitis oder leichten Angina.

Die *Lungen* lassen meist Verdichtungsherde durchfühlen; die Randabschnitte zeigen kompensatorisches Emphysem. Die Schnittfläche ist im ganzen braun-rötlich, etwas glasig und zeigt unregelmäßig eingestreute, unscharf begrenzte Herde. Die Herde zeigen hellere oder dunklere, teils glatte und feuchtglänzende, teils trockene und feinkörnige Schnittfläche und fühlen sich derb an; sie liegen meist mehr hiluswärts als subpleural. Auf Druck entleert sich reichlich seröse, mit Blut vermischte Flüssigkeit.

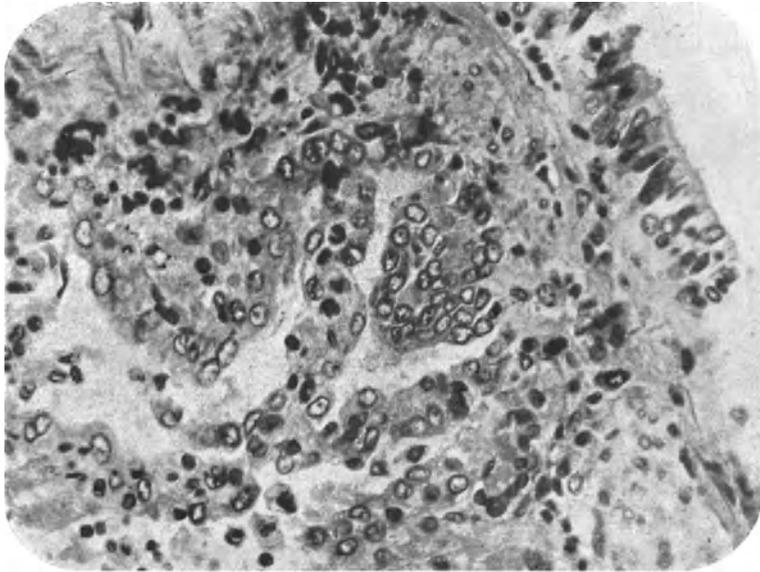


Abb. 20. Verdickung der Alveolarwand. Das Ödem besteht aus einkernigen epitheloïden und lymphocytoiden Zellen. (Nach MACLACHLAN, PERMAR und ROGERS.)

In der *Trachea* und in den *Bronchien* kann serös-schleimige, oft sanguinolente Flüssigkeit in mäßiger Menge vorhanden sein. Die Schleimhaut der Trachea und der Bronchien ist kaum gerötet und nicht geschwollen. Abweichungen von diesem Bilde kommen an den Stellen vor, wo gleichzeitig bronchopneumonische Prozesse vorliegen. In solchen Fällen findet man die für Bronchopneumonien charakteristischen Veränderungen der Schnittfläche, Entzündung und Schwellung der Schleimhaut der Bronchien und schleimig-eitriges Sekret.

Bei der *mikroskopischen Untersuchung* muß man in ähnlicher Weise die broncho-pneumonischen von den anderen pneumonischen Veränderungen unterscheiden, die ein abweichendes Bild von folgender Art geben. In den herdförmig infiltrierten Lungenteilen erweisen sich die Alveolen durch ein Ödem ausgefüllt, das in wechselndem Grade mit Zellen durchsetzt ist. Diese Zellen sind zum Teil abgestoßene Alveolarepithelien, zum größeren Teil aber große einkernige, lymphoide Zellen. *Segmentkernige Zellen fehlen fast vollständig.* Ebenso wird Fibrin in dem Ödem gänzlich vermißt oder ist nur in geringem

Grade vorhanden. Die Alveolarsepten sind stellenweise beträchtlich verdickt und mit Rundzellen der genannten Art durchsetzt. Man bemerkt an ihnen eine sehr beträchtliche *Vergrößerung und Vermehrung (Mitosen) der respiratorischen Epithelzellen*. MACLACHLAN, PERMAR und ROGERS, die eindrucksvolle Abbildungen davon gegeben haben (s. Abb. 20 u. 21), halten diesen Befund für besonders bemerkenswert und bezeichnen ihn für die menschliche Psittakosepathologie als charakteristisch. Die Septumcapillaren enthalten reichlich Blut und können ebenso wie kleine venöse und arterielle Gefäße thrombosiert sein. Zwischen den Herden ist lufthaltiges Gewebe, und innerhalb der Herde wechseln

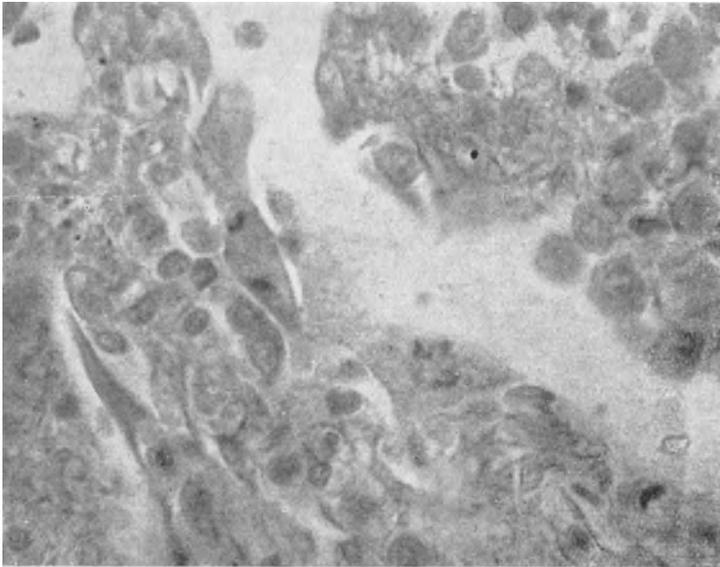


Abb. 21. Mitosen in den epithelialen Zellen der Alveolarwand.
(Nach MACLACHLAN, PERMAR und ROGERS.)

die fest ausgefüllten und infiltrierten Stellen mit lufthaltigen oder weniger entzündeten ab. Diesem Gesamtbild nach handelt es sich also um eine *lobuläre, desquamative Pneumonie ohne Beteiligung der Bronchien*. Sie ist charakterisiert durch das *herdförmig auftretende fibrinarme Ödem mit Vorherrschen epithelialer und monocytärer Zellen und das Fehlen eitriger Reaktion in den Alveolen oder im Interstitium* sowie durch das Fehlen primär-entzündlicher Veränderungen in den Bronchien. Die fehlende Beteiligung der Bronchien sei besonders hervorgehoben, weil nicht immer zwischen herdförmiger (lobulärer) und bronchogener (Broncho-) Pneumonie genügend scharf unterschieden wird. Bei der Psittacosis sind „zum Unterschied von der Bronchopneumonie die Bronchien im Prinzip frei und an keiner Stelle erkrankt, ja es ist merkwürdig genug, daß sie oft nicht einmal *sekundär* erkranken“ (FINKLER). Diese Entstehung erklärt das Fehlen von Auswurf, das für die Psittacosispneumonie so kennzeichnend ist, und die primäre Erkrankung des Lungengewebes in einzelnen zerstreuten Herden erklärt das Fehlen der Dämpfung, den Mangel an Bronchialatmen und das Auftreten des feinen Knisterrasseln.

Neben diesen Veränderungen können sich auch abschnittsweise Veränderungen entwickeln, die dem Bilde der genuinen oder der Bronchopneumonie ähneln, an Stärke hinter ihnen allerdings meist zurückstehen. In Übereinstimmung mit verschiedenen Autoren, wie SIEGMUND, GIESE, LEVY SIMPSON, TURNBULL, sind wir nach unseren Beobachtungen der Ansicht, daß diese letztgenannten Veränderungen nicht primär dem Psittakosevirus zuzuschreiben sind, sondern auf sekundärer Mischinfektion beruhen.

Die *Pleura visceralis* ist auch beim Vorliegen ausgedehnter pneumonischer Prozesse in der Regel frei von entzündlichen Veränderungen. Gelegentlich ist sie stellenweise verdickt und trägt einen leichten Schleier. Nur in seltenen Fällen finden sich Zeichen einer fibrinösen Entzündung oder auch geringe Mengen von flüssigem Exsudat, das jedoch nie eitrig gefunden wurde oder Bakterien enthielt. Kleine Blutungen wurden nicht ganz selten beobachtet.

Peritoneum o. B., Bauchhöhlenflüssigkeit nicht vermehrt.

Die *Milz* wird von LEVY SIMPSON (bei STURDEE und SCOTT) als in der Regel groß und weich angegeben; die meisten Autoren fanden keine nennenswerte Vergrößerung. Sie ist weich, auf dem Schnitt rot oder grau. *Mikroskopisch* erscheint sie aufgelockert; in den Sinus liegen zahlreiche gequollene und anscheinend abgeschilferte Endothelzellen. Ähnliche Vorgänge (sog. Sinuskatarrh) können sich in verschiedenen *Lymphknoten* finden.

Die *Leber*, die makroskopisch keinen besonderen Befund ergibt, zeigt häufig eine *sehr beträchtliche Wucherung und Loslösung der Reticuloendothelien*, die die Lebercapillaren mitunter geradezu verstopfen, zumal die Zellen oft stark gequollen und vakuolisiert sind. Auch hier treten die Leukocyten fast vollständig zurück.

Bei den *Nieren* besteht in der Regel trübe Schwellung.

Der *Darm* erweist sich fast stets frei von makroskopischen und mikroskopischen Veränderungen.

Auch an den übrigen Organen sind Veränderungen nicht beobachtet worden.

VIII. Ätiologie,

*gemeinsam bearbeitet mit ALICE SCHNEIDER unter Berücksichtigung der bisher nicht veröffentlichten experimentellen Untersuchungen von ELKELES und SCHNEIDER*¹.

Bei Gelegenheit der letzten Psittacosispandemie ist das Wesen dieser Krankheit an einem im Umfang bisher unerreichten Material und mit einer bisher unerreichten Gründlichkeit studiert worden. Die *ätiologische Forschung* hat dabei auch die Ergebnisse früherer Untersuchungen eingehend prüfen können und gelangte zur Ablehnung der bisherigen Ergebnisse und zur Aufstellung neuer Ansichten. Bestimmend dafür war nach der negativen Seite, daß die bisher als mutmaßliche Erreger angesprochenen Bakterienarten sich auf ein ungenügendes Beweismaterial stützten oder daß ihre ätiologische Bedeutung von vornherein als unwahrscheinlich angesehen werden mußte. Nach der positiven Seite war durch die inzwischen gewonnenen Erfahrungen über *filtrierbare Viren* der ätiologischen Psittacosisforschung ein neues Arbeitsfeld eröffnet worden.

¹ Die Untersuchungen wurden mit Unterstützung der Notgemeinschaft der Deutschen Wissenschaft ausgeführt, der wir auch an dieser Stelle unseren ergebenen Dank aussprechen.

Der Erfolg war, daß die Forschung unter Aufgabe aller bisherigen Annahmen neue Keimarten als mutmaßliche Erreger der Psittacosis angesprochen hat.

Ältere Befunde.

1. Befunde allgemeiner Art.

Viele ältere bakteriologische Befunde bei Psittacosis können heute nur mehr ein historisches Interesse beanspruchen, zumal bei einem großen Teil von ihnen nicht der Versuch gemacht wurde, ihre ätiologische Bedeutung durch ausreichende Experimente zu stützen. Im übrigen sollte ein Teil der Beobachtungen auch bewußt nur beschreibend sein, da die Autoren selber Bedenken trugen, in den von ihnen gesehenen Keimen die Erreger der Krankheit zu sehen.

EBERTH fand 1880 bei der mikroskopischen Untersuchung eines etwa 6 Stunden nach dem Tode von ihm seziierten großen Papageis in allen Schnitten der verschiedensten Organe eine „hochgradige Anfüllung der Capillaren und selbst stärkerer Venen mit mikrokokkischen Massen neben interstitiellen kleineren und größeren Mikrokokkenballen“. Am stärksten befallen waren die Leber und die Kuppen der Darmzotten. — M. WOLFF berichtet 1883: „Seit längerer Zeit ist mir von verschiedenen Seiten, von Vogelhändlern und von Vogelzüchtern, die Mitteilung zugegangen, die ich aus eigener Erfahrung bestätigen kann, daß der jedes Jahr in Tausenden von Exemplaren von der Westküste Afrikas, namentlich der Goldküste, importierte Graupapagei (*Psittacus erithacus*, Jaco) in Deutschland nicht mehr oder nur noch in den seltensten Fällen am Leben zu bleiben imstande ist.“ WOLFF fand die Ursache des Massensterbens in einer Mykose. Besonders in der mit makroskopisch sichtbaren, kleinen Knötchen durchsetzten Leber und in den Glomeruli der Nieren fand er „in dichten Zoogloahaufen und in Einzelindividuen auftretende Mikrokokken“, die hauptsächlich in den Capillargefäßen anzutreffen waren. Von 12 Graupapageien werden die Befunde im einzelnen mitgeteilt. Diese Tiere waren unmittelbar oder sehr kurze Zeit nach dem Import gestorben und innerhalb 3—24 Stunden nach dem Tode seziiert worden. Das gleiche Bild hatte WOLFF auch früher schon bei anderen Papageien beobachtet.

Weder bei EBERTH noch bei WOLFF ist mit einem Wort ein Zusammenhang dieser Papageienkrankheit mit menschlichen Erkrankungen erwähnt. Vermutlich hat ein solcher auch nicht bestanden. Die von EBERTH und WOLFF gesehenen Bilder sind bei der letzten Pandemie nicht beobachtet worden und dürften mit der menschlichen Psittacosis keinen Zusammenhang haben.

NETTER sah den *Diplococcus pneumoniae* und Friedländerbacillen, GASTOU sah Stäbchen, die dem Erreger der Mäusesepsicämie ähnelten, RENDU und TRIBOULET Pneumo- und Staphylokokken, HALLÉ Colibacillen und Pneumokokken, SOTTAS Pneumo- und Streptokokken, WEINBERG Pneumo- und Staphylokokken. GASTOU, RENDU und TRIBOULET, HALLÉ stellten auch Tierversuche an, die jedoch entweder negativ ausfielen oder für eine ätiologische Beweisführung unzureichend waren.

Diese und ähnliche Beobachtungen gerieten daher auch bald in Vergessenheit oder wurden jedenfalls durch zwei Lehrmeinungen verdrängt, die bis zum Beginn der letzten Pandemie aufrechterhalten wurden und von denen besonders die eine, die Lehre NOCARDs, weitgehende Anerkennung genoß.

2. Der NOCARDsche Bacillus.

Im Kap. II, 1. Teil, S. 533/534, wurde bereits über die Auffindung des NOCARDschen Bacillus und die Aufstellung der NOCARDschen Lehre berichtet. NOCARD selber hatte bei weiteren Bemühungen, die Bacillen in Psittakosetieren oder in Menschen wiederzufinden, keinerlei Erfolg mehr, obwohl nach 1892 noch zahlreiche Fälle in Paris auftraten und untersucht wurden. SICARD dagegen fand 1897 die Bacillen in einem von 2 *Papageien*, die den Ausgangspunkt für eine kleine Endemie menschlicher Fälle gebildet hatten. SICARDs, NICOLLES (1898) und vieler anderer ausgedehnte Bemühungen, die gleichen Bacillen bei einem ihrer *Patienten* während des Lebens oder nach den Tode zu finden, waren *sämtlich negativ*. Ebenso

negativ oder ganz ungenügend fielen alle *serologischen* Untersuchungen aus (*Agglutination, Bactericidie*). Nur GILBERT und FOURNIER fanden 1896 einmal im Herzblut (sonst in keinem anderen Organ) einer an Psittacosis gestorbenen Frau ein Stäbchen, das sie mit dem NOCARDschen Bacillus identifizierten. Da aber alle sonstigen Untersuchungen, die sie und die zahlreichen anderen Autoren ausgeführt hatten, negativ blieben, so äußern sie selbst 1906 ihre Bedenken gegen die ätiologische Bedeutung des NOCARDschen Bacillus für die menschliche Psittacosis. Wie sehr auch LEICHTENSTERN daran zweifelte, ergibt sich aus seiner im Kap. II, S. 534 wiedergegebenen Stellungnahme. Ausführlich hat schließlich auch SELTER sich mit der ätiologischen Bedeutung des NOCARDschen Bacillus auseinandergesetzt und kam zu einer vollständigen und überzeugenden Ablehnung dieser Lehre.

Es ist merkwürdig genug und wohl nur durch die große Seltenheit der Psittacosis zu erklären, daß trotz des überaus dürftigen Beweismaterials und der überzeugenden Gegenbeweisführung der Glaube an die ätiologische Bedeutung des NOCARDschen Bacillus unerschüttert blieb und daß bei Beginn der letzten Epidemie in vielen amtlichen und privaten fachmännischen Verlautbarungen diese Lehre wieder als bekannte und gesicherte Tatsache hingestellt wurde. Unterstützend wirkte, daß der Bacillus seit der Auffindung durch NOCARD 1896 von GILBERT und FOURNIER, 1897 von SICARD, 1908 von ECKERSDORFF, 1910 von SELTER, 1912 von BAINBRIDGE, 1920 von PERRY gefunden und von den beiden letztgenannten mit dem Breslau-(Aertrycke-)Bacillus identifiziert worden war und daß er auch bei oder richtiger zur Zeit des Beginns der letzten Pandemie von SANTILLÁN, LIGNIÈRES (s. BRANHAM, MCCOY und ARMSTRONG), THOMSON wiedergefunden wurde.

ELKELES, der die ersten bekannt gegebenen deutschen Fälle (F. MEYER und GRUNWALD) der letzten Pandemie untersuchte, wies erneut nach, daß der NOCARDsche Bacillus als Erreger der auf den Menschen übertragbaren Papageienkrankheit *auszuschließen* sei. Er wies darauf hin, daß nach den in den letzten Jahren gewonnenen Erkenntnissen der Veterinärmedizin *Paratyphosen* außer bei Säugetieren *besonders bei Vögeln* vorkommen; man hat sie u. a. bei Hühnern, Puten, Perlhühnern, Tauben, Sperlingen, Finken, Zeisigen, Kanarienvögeln, Wassergeflügel, Pfauen, Tangaras gefunden, und daß sie auch bei Wellensittichen und anderen Papageien häufig vorkommen, ist durch die vielen Mitteilungen im Schrifttum ausreichend belegt. Aus diesem großen Beobachtungsmaterial ist uns die Paratyphus-Enteritisinfektion der Vögel als eine *septicämische Allgemeinfektion* bekannt, *bei der die Erreger mühelos aus den verendeten Tieren gezüchtet werden können*. Ebenso wie in früheren Epidemien berichteten bei der letzten Pandemie die Forscher übereinstimmend, daß sie trotz größter Bemühungen und Anwendung der neuesten Untersuchungsmethoden den NOCARDschen Bacillus *in den von ihnen untersuchten Epidemietieren nicht nachweisen* konnten.

Nach allem, was wir über die Verbreitung der Paratyphosen bei den Papageien wissen, mußte allerdings erwartet werden, daß unter den zahlreichen zur Zeit der letzten Pandemie bakteriologisch untersuchten Papageien auch Paratyphustiere gefunden werden würden. ARNOLD, ELKELES, KRUMWIEDE, PACHÉCO und BIER, PERRY, SANTILLÁN, THOMSON, WESTERN (nach BRANHAM, MCCOY und ARMSTRONG) fanden den NOCARDschen Bacillus während der Epidemienmonate bei Tieren, die *keine menschlichen Erkrankungen hervorgerufen* hatten. LIGNIÈRES züchtete ihn sogar aus dem Knochenmark eines mit menschlichem Psittakosematerial in Argentinien geimpften Papageis, LEWIS fand ihn im

Käfig und EIGLER in den Organen je eines Papageis, der Psittacosisfälle verursacht hatte. Solche Beobachtungen, die früher als willkommene Stützen der NOCARDschen Lehre benutzt worden wären, erkennen wir heute zutreffender als Zufälle, die, wie erwähnt, nur der Erwartung entsprechen. Etwaige Zweifel, die noch bestehen könnten, werden dadurch zerstreut, daß aus der jahrzehntelang bekannten Pathologie der Breslau- (Aertrycke-) Infektion feststeht, daß das Krankheitsbild der Breslauinfektion unter Tausenden von Beobachtungen noch niemals dem der menschlichen Psittacosis geglichen hat und daß auch in dieser Epidemie wieder bei keinem von mehreren Hundert untersuchten Psittakosepatienten der NOCARDsche Bacillus gefunden wurde. Ein als *endgültig* anzusehendes Ergebnis der Psittakoseforschung der letzten Pandemie ist es also, daß *der NOCARDsche Bacillus keine Beziehung zur menschlichen Psittacosis hat.*

Die Streptokokkenlehre von FINKLER und SELTER.

Ausführlich wissenschaftlich begründet, aber weniger bekannt und anerkannt als die NOCARDsche Lehre war die von FINKLER und SELTER bei Gelegenheit der Zülpicher Epidemie vertretene Ansicht, daß *bestimmte Streptokokken* die Erreger der Psittacosis seien. Die Autoren stützten sich zunächst auf die Tatsache, daß die Psittacosispneumonie im mikroskopischen Gewebsbild alle Anzeichen der von FINKLER in einem Vortrag auf dem 7. Kongreß für Innere Medizin in Wiesbaden (1888) als „Pneumonia pseudotyphosa“ bezeichneten Pneumonie hätte, bei der die bakteriologische Untersuchung Streptococcus und Staphylococcus pyogenes aureus ergeben hatte. Sie stützten sich ferner darauf, daß verschiedene frühere Autoren, wie DELAMARRE und DESCASALS, GILBERT und FOURNIER, HAEDTKE, LEICHTENSTERN, CZAPLEWSKI, gelegentlich auch den Befund von Streptokokken in den von ihnen untersuchten Lungen hervorhoben. Diese Autoren hatten freilich die Streptokokken, die sie *neben anderen Keimen* fanden, nicht so bestimmt als die Erreger der Krankheit angesprochen. Vor allem stützten SELTER und FINKLER sich auf ihre eigenen Befunde bei der Zülpicher Epidemie.

FINKLER untersuchte Ausstriche von zwei Lungen, in denen er massenhaft Streptokokken fand. Auch die Kultur ergab im wesentlichen Streptokokken. Aus Sputumtröpfchen und Lungenpunktat von Psittakosepatienten sowie aus Leichenmaterial (Blut, Lungen, Bronchialdrüsen, Milz) züchtete SELTER sehr zart wachsende Streptokokken. Sie waren sämtlich hämolytisch, bildeten im Gewebe und in der ersten Kultur kurze Ketten, zeigten auf Gelatine und bei anaerober Züchtung kein Wachstum und waren nur von kurzer Lebensfähigkeit. Es gelang ihm nun, aus den beiden, bei anscheinender Gesundheit getöteten, vergrabenen und zum Zwecke der Untersuchung wieder ausgegrabenen Wellensittichen, die die Epidemie verursacht hatten, Streptokokken aus Lunge, Herz und Leber zu züchten, die sich in allen Eigenschaften wie die aus menschlichem Material gezüchteten Streptokokken verhielten. SELTER schloß daraus, daß diese Streptokokken eine ursächliche Bedeutung für die Übertragung der Psittacosis auf den Menschen hätten. Er suchte auf verschiedenem Wege den Nachweis zu erbringen, daß die tierischen und menschlichen Stämme identisch wären.

Auf *biochemischem* und *serologischem* Wege gelang dies nicht. Bei seinen *Tierversuchen* verfütterte er zunächst verschiedene von seinen Streptokokkenstämmen an drei Graupapageien. In den Faeces der Tiere konnten die Streptokokken bei täglichen Untersuchungen nicht nachgewiesen werden. Einer der Papageien starb nach 17 Tagen. Die Sektion ergab makroskopisch keinen Befund, Streptokokken waren weder mikroskopisch noch kulturell nachweisbar. Danach wurden 6 Graupapageien mit Streptokokkenstämmen sc. und i. p. mit je einer halben Kultur gespritzt. 2 Tiere starben nach 4 Wochen ohne Befund, die anderen blieben am

Leben. 6 kleine Sittiche wurden mit je einer ganzen Kultur in gleicher Weise gespritzt. 2 Tiere starben nach 11 und 15 Tagen, 2 wurden nach 14 und 20 Tagen getötet. In keinem Falle ließ sich ein besonderer oder für die Streptokokkenätiologie verwertbarer Befund erheben. Auf überlebende, per os geimpfte Graupapageien wurde auch Lungenpunktat eines kleinen Sittichs und eine Streptokokkenkultur in die Lunge injiziert. Das mit Punktat geimpfte Tier starb nach 4 Tagen, ohne daß Streptokokken nachweisbar gewesen wären. SELTER nimmt auf Grund dieser negativen Versuche an, daß die Streptokokken außerordentlich schnell ihre Virulenz einbüßen. Von 4 am Leben gebliebenen unbehandelten Kontrollsittichen starben später zwei. Bei einem dieser Tiere wurden aus der Leber, bei dem anderen aus dem Rachen Streptokokken gezüchtet. Trotz des negativen Ausfalls aller dieser Untersuchungen bleiben SELTER und FINKLER bei der Ansicht, daß die von Zülpich ausgehenden Pneumonien „durch eine besondere Streptokokkenart bedingt waren“.

Man wird schwerlich nachweisen können, daß die von SELTER gezüchteten Streptokokken *nicht* die Erreger der Zülpicher Epidemie waren. Man muß aber feststellen, daß SELTER und FINKLER keinen Beweis dafür erbracht haben, daß ihre Streptokokken die Erreger der Psittacosis sind, und daß diese Ansicht nach unseren heutigen Kenntnissen auch keine Wahrscheinlichkeit mehr hat.

3. Neue Befunde.

1. Das filtrierbare Virus.

Sobald das neueste Auftauchen der Psittacosis Ende des Jahres 1929 in den Ländern der Welt bekannt wurde, setzte an verschiedenen Stellen und fast gleichzeitig die Forschung nach dem Erreger ein. Sie bewegte sich, wie eingangs hervorgehoben wurde, fast überall in der gleichen Richtung und kam zu weitgehend übereinstimmenden Ergebnissen. An erster Stelle steht die Feststellung, daß *das Virus der Psittacosis filtrierbar ist und daß die Psittacosis durch Organ-aufschwemmungen und deren bakterienfreie Filtrate in Passagen von Tier zu Tier übertragbar ist*. Zu diesem Ergebnis kamen übereinstimmend und unabhängig voneinander Forscher in Amerika, Deutschland, England und Frankreich: ARMSTRONG mit MCCOY und BRANHAM, BEDSON mit WESTERN und LEVY SIMPSON, ELKELES mit SCHNEIDER, GORDON, KRUMWIEDE mit McGRATH und OLDENBUSCH, LEVINTHAL, LILLIE, PESCH, RIVERS, SACQUÉPÉE mit FERRABOUC.

Als Filter benutzte ARMSTRONG das nach Berkefeld N, BEDSON: hauptsächlich Chamberland L₁ und L₂, aber auch Seitz E K, ELKELES und SCHNEIDER: Reichel D, Berkefeld N und V, GORDON: Seitz E K, KRUMWIEDE: Berkefeld V, desgleichen LEVINTHAL, PESCH: Seitz E K, Chamberland L₂ und L₃, SACQUÉPÉE: Chamberland L₃. LEVINTHAL berichtet, daß er bei Benutzung von Berkefeld W-Filtern (Porenweite 1,9 μ) keine Impferfolge mehr hatte. Mit Berkefeld N-Filtern von der Porenweite 3,8 μ sind befriedigende Resultate erzielt worden. Reichel D-Kerzen bereiteten der Passage des Virus bei unseren Untersuchungen Schwierigkeiten. Mit weiteren Filtern, wie Berkefeld V = 4,6 μ Porenweite und Chamberland L₁ zu arbeiten, ist technisch angenehm und gewährt eine hohe Ausbeute positiver Impfergebnisse, kann aber nur für genügend dichte oder auf toten Nährböden sterile Organ-aufschwemmungen empfohlen werden, weil sonst nicht auszuschließen ist, daß im Material enthaltene kleinere banale Bakterienarten das Filter passieren.

Entsprechend der Erwartung ließ sich feststellen, daß die Filtration mit einem *Virusverlust* verbunden ist oder sein kann (BEDSON und WESTERN, ELKELES und SCHNEIDER, GORDON). Auf der anderen Seite liegen auch seltenere

Beobachtungen vor, nach denen die mit Filtrat gespritzten Tiere schneller als die mit unfiltrierten Organaufschwemmungen gespritzten Tiere starben (ARMSTRONG und seine Mitarbeiter). PESCH fand zwischen filtriertem und unfiltriertem Material keinen wesentlichen Unterschied.

Als erfolgreich wurde die Impfung angesehen, wenn die Tiere nach einer — allerdings in ziemlich weiten Grenzen schwankenden Inkubation und Krankheitsdauer (s. unten) starben und in ihren Organen keine oder nur spärlich „banale“ Bakterien gefunden wurden. Auch die nicht tödliche Erkrankung wurde von manchen Untersuchern als Impferfolg angesehen, wenn die Erscheinungen mit denen der echten Psittakosetiere übereinstimmten und namentlich wenn zugesetzte Tiere durch Kontakt erkrankten oder wenn die bakterienfreien Organe der krank getöteten Tiere neue geimpfte Tiere wieder krank machten.

Impferfolge mit Material menschlicher Herkunft. Einer Anzahl von Autoren gelang es, mit Material, das von psittakosekranken Menschen stammte, positive Impferfolge zu erzielen.

BEDSON und WESTERN (s. STURDEE und SCOTT) verimpften von 21 menschlichen Fällen stammendes Material durch Injektion in den Brustmuskel an einen Großpapagei, 33 Wellensittiche, 5 Mäuse und 4 Hühner. Sie verwendeten hauptsächlich unfiltriertes und filtriertes Citratblut aus möglichst frühem Fieberstadium und vereinzelt Serum, Pleura- und Lungenpunktat, Cerebrospinalflüssigkeit, filtrierte Organaufschwemmungen von Milz, Leber, Lunge, Gehirn. Von den mit unfiltriertem Citratblut gespritzten Wellensittichen starben 5 und zwar nach 3, 5, 6, 9 und 10 Tagen; 7 Wellensittiche wurden am 4., 9., 11. und 12. Tage krank getötet; 3 Tiere erkrankten, erholten sich aber wieder; 3 Tiere machten eine unbestimmte Erkrankung durch; bei 2 Tieren traten gar keine Krankheitszeichen auf, doch war eines der beiden mit Blut erst vom 16. Krankheitstage gespritzt worden. Vereinzelt wurden auch intraperitoneale Impfungen vorgenommen. Von den mit Citratblut von 4 Fällen i. p. und i. v. geimpften 4 Hühnern erkrankte ein Tier am 5. Tage und starb am 24. Tage, ein Tier erkrankte am 5. Tage und wurde am 25. Tage getötet, ein Tier machte eine unbestimmte Erkrankung durch, ein Tier blieb gesund. Passagenweise Infektion von Hühnern gelang nicht, dagegen konnten mit dem durch Hühner passierten Virus Mäuse und Wellensittiche infiziert werden. 3 mit filtriertem (Chamberland L₂) oder unfiltriertem Serum gespritzte Wellensittiche wurden krank getötet. Der mit Cerebrospinalflüssigkeit gespritzte Wellensittich blieb gesund. Ein mit Pleura- und Lungenpunktat geimpfter Wellensittich erkrankte am 4. Tage und wurde am 8. Tage getötet. Ein mit Leberbreifiltrat gespritzter Wellensittich erkrankte am 6. Tage, war aber nach weiteren 4 Tagen klinisch wieder gesund. In größerer Zahl ausgeführte Verimpfungen von Milz- und Leberaufschwemmungen, filtriert und unfiltriert, bewirkten selten den Tod der geimpften Wellensittiche, häufig dagegen Erkrankung.

Die menschlichen Stämme zeigten fast durchgehend bei Passage durch Wellensittiche fortschreitenden Virulenzverlust, eine Erscheinung, die auch bei den Mäusepassagen auftrat. Nur 2 der zu Passagen benutzten Stämme ließen sich ohne Virulenzverlust in Passagen erhalten.

BEDSON und WESTERN weisen darauf hin, daß die Verteilung des Virus in den Organen unregelmäßig ist und daß bei schnell tödlich verlaufenden Fällen der Nachweis des Virus nicht gelingt.

ELKELES und SCHNEIDER spritzten 1. einem Goldbauchsittich (Kaktussittich, *Conurus cactorum*) Patientenblut (H. D.) vom 7. Krankheitstage i. m. ein und träufelten Sputumaufschwemmung auf die Zunge und die Nasenöffnungen. Das Tier starb am 11. Tage ohne bakteriologischen Befund und mit bezeichnenden histologischen Veränderungen der Leber (s. Kap. VI, B, S. 582).

2. Blut- und Sputumaufschwemmung eines anderen Falles (M. A.) wurde am 9. Krankheitstage einem Alexandersittich (*Palaeornis torquatus*) auf die Zunge und in die Nasenlöcher geträufelt; das Tier starb nach 4 Wochen; der mit Reichelfiltrat der Organe dieses

Tieres gespritzte Wellensittich starb nach 6 Wochen, die nächste mit unfiltriertem, sterilen Organbrei gespritzte Passage nach 3 Wochen.

3. Ein durch freundliche Vermittlung von Herrn Professor GRAETZ aus Hamburg übersandtes Leichenmaterial (Fr. H.) wurde auf verschiedene Weise an 7 Tiere verimpft, von denen 3 nach 5, 10 und 28 Tagen starben; in einem Falle war das Virus weiter übertragbar.

Eine Reihe weiterer Verimpfungen von menschlichem Material auf Papageien blieb erfolglos, möglicherweise weil in diesen Fällen zu späte Krankheitsstadien vorlagen.

GORDON überimpfte Aufschwemmungen von Milz und anderen Organen, filtriert und unfiltriert, auf Wellensittiche und Mäuse. Ein Teil der Tiere starb. Gewisse mit Papageien-virus durch Verimpfung auf Kaninchen erzielbare Reaktionen (s. S. 608) konnten mit menschlichem Virus nicht hervorgerufen werden.

Ein von GÜNTHER mit Patientenblut geimpfter Papagei starb am 3. Tage und zeigte Gastroenteritis und Veränderungen an der Leber und an der Milz.

JACOBSTHAL (nach HEGLER) impfte einen *Macacus rhesus* i. v. und sc. mit Filtrat von Blut, Serum und Pleurapunktat eines Psittakosefalles, ohne daß das Tier erkrankte.

KRUMWIEDE, McGRATH, OLDENBUSCH verfütterten Blut und Sputum mit Erfolg an einen Papagei, von dem die Krankheit in Passagen weiter geführt werden konnte. Ein weiteres Tier wurde mit Organaufschwemmung erfolgreich infiziert.

PESCH gelang bei 15 Übertragungsversuchen 8mal die Infektion der geimpften Tiere; die Tiere starben nach 3, 5, 6, 7, 8, 18, 100 und 102 Tagen.

RIVERS und seine Mitarbeiter spritzten gewaschenes, *Streptococcus viridans* enthaltendes Sputum (vom 11. Krankheitstag) des an Psittacosis erkrankten Mitarbeiters G. P. B. i. p. an Mäuse und einen Amazonenpapagei und konnten das Virus von den in typischer Weise zugrunde gehenden Tieren in 9 Passagen weiter züchten. Mit Blut und Nasenspülwasser des gleichen Patienten gelang die Übertragung nicht.

EIGLER, VOLTERRA hatten bei ihren Versuchen der Übertragung menschlichen Materials auf Papageien oder Mäuse keinen Erfolg.

Besonders hervorgehoben sei, daß ein Teil der negativen Ergebnisse vielleicht darauf zurückzuführen ist, daß von den Untersuchern nur der Tod des geimpften Tieres als Zeichen angegangener Infektion angesehen wurde. Andere Autoren, wie BEDSON und seine Mitarbeiter und PESCH haben gezeigt, daß auch mehr oder weniger krank erscheinende Tiere als mit Erfolg geimpft angesehen werden können, da von ihnen aus neue Tiere, auch mit tödlichem Erfolg, infiziert werden konnten. Nach unseren eigenen Beobachtungen scheint es namentlich bei den Versuchen mit Mäusen wichtig, hierauf zu achten.

Impferfolge mit Material tierischer Herkunft. Zur Impfung wurde Material verwandt, das von natürlich erkrankten Psittakosetieren (Epidemietieren) oder von erfolgreich mit diesem Material geimpften Passagetieren stammte.

ARMSTRONG, Mc COY und BRANHAM konnten das Virus passagenweise durch sc. oder i. m. Injektionen von Organaufschwemmungen oder Filtraten fortführen.

BEDSON und WESTERN konnten mit Organfiltraten von 7 Epidemietieren Wellensittiche und Mäuse in Passagen infizieren. Bei allen Virusstämmen zeigte sich ein fortschreitender Virulenzverlust in ähnlicher Weise, wie es im vorhergehenden Abschnitt bei Verimpfung menschlichen Psittakosematerials beschrieben worden ist. Auch auf Hühner gelang die Übertragung, doch war die passagenweise Fortzüchtung in Hühnern ebensowenig erfolgreich wie bei den Virusstämmen menschlicher Herkunft.

ELKELES und SCHNEIDER infizierten einen Goldbauchsittich (Kaktussittich) und einen Kanarienvogel durch *Zusetzen* (Kontakt) der Tiere zu einem, aus einem menschlichen Psittakoseherd (Hö) stammenden Wellensittich, der die Psittacosis überstanden hatte. Der Goldbauchsittich starb nach 20, der Kanarienvogel nach 40 Tagen. Von beiden Tieren konnte die Krankheit in mehreren Passagen durch Verimpfung von Organbrei, Speichel, Darminhalt und Filtraten dieser Materialien sowohl durch i. m. wie durch perorale oder intranasale Verimpfung weitergeführt werden. Ein zweiter Wellensittich, der einen menschlichen Fall (W)

verursacht hatte, infizierte durch *Kontakt* einen Kanarienvogel. Von diesem konnte die Krankheit in 5 Passagen bei ähnlicher Verimpfung, wie eben erwähnt, fortgeführt werden.

Von zwei krank gekauften Wellensittichen (a₁ und b₁) gelangen zahlreiche Passagen von Organaufschwemmungen, Speichel, Darminhalt oder ihren Filtraten bei verschiedener Art der Verimpfung.

GORDON impfte Mäuse mit Papageienmilzaufschwemmung (Verdünnung 1 : 10 000). Zwei Tiere starben nach 7 Tagen. Mit verdünntem Blut oder Milzbrei dieser Tiere stellte er einen *quantitativen* Versuch an weiteren Mäusen an, der folgendes Ergebnis hatte (Tod der Tiere nach Tagen):

Maus	Material	1 : 100	1 : 1000	1 : 10 000	1 : 100 000
59	Blut	6	7	8	lebt
59	Milz	8	13	7	9
60	Blut	lebt	10	8	lebt
60	Milz	4	4	6	7

Ein durch die Maus passiertes Virus tötete nach einer Passage durch einen Wellensittich 2 Mäuse nach 7 und 9 Tagen, die Milzaufschwemmung des nach 7 Tagen gestorbenen Tieres tötete 2 weitere Mäuse nach 4 und 6 Tagen, und die beiden Tiere der nächsten Passage starben bereits nach 2 und 4 Tagen. Auf diese Weise glaubt GORDON durch die Mäusepassage eine *Virulenzsteigerung* erzielt zu haben.

KRUMWIEDE, MC GRATH und OLDENBUSCH gelang von einem Epidemietiere aus die Fortführung des Virus durch Überimpfung von Organaufschwemmungen und Filtraten auf Papageien und Mäuse.

LEVINTHAL konnte von drei Epidemietieren aus das Virus passagenweise auf afrikanische Mohrenkopfsittiche (*Poicephalus senegalus*), japanische Reisvögel (*Oryzornis oryzivora*), Kanarienvögel und Mäuse übertragen. Die Papageien starben nach 4—10 Tagen. LEVINTHAL fand in Übereinstimmung mit anderen Autoren (GORDON, ELKELES und SCHNEIDER), daß der Tod bei Injektion schneller als bei peroraler Infektion erfolgt; Organaufschwemmungen, die 10 000fach verdünnt wurden, ließen die damit *injizierten* Tiere etwa nach derselben Zeit sterben wie mit unverdünntem oder schwach verdünntem Material *per os* infizierte Tiere. Auch LEVINTHAL konnte mit Darminhalt erkrankter Tiere weitere Tiere infizieren.

PESCH hat in großem Umfange die besonders wichtigen *Kontaktversuche* ausgeführt und fand dabei diese Art der Infektion am wirksamsten. Von insgesamt 10 der Kontaktinfektion ausgesetzten Wellensittichen überlebten nur zwei. Fünf Wellensittiche, die dem Kontakt mit einem krank gewordenen, danach genesenen Herdpapagei (Mönchsittich, *Bolborhynchus monachus*) ausgesetzt wurden, starben sämtlich im Verlaufe von 5, 12, 19, 19 und 20 Tagen. Von diesen Tieren ließ sich das Virus passagenweise weiterzüchten. *Verfütterung von Darminhalt* kranker oder eingegangener Tiere hatte 5 mal unter 11 Versuchen Erfolg. 6 (von 10) mit Herzblut oder Leberaufschwemmung geimpfte japanische Reisvögel konnten tödlich infiziert werden.

RIVERS und seine Mitarbeiter experimentierten mit je einem, ihnen von Krumwiede zur Verfügung gestellten menschlichen und tierischen Virusstamm. Mit *Faeces*aufschwemmungen infizierter Papageien konnten weitere Tiere *intranasal* infiziert werden. *Speichel und Schleim aus dem Vorkropf* erwies sich ebenfalls als infektiös; die Autoren erhielten das Material, indem sie mit Chloroform getötete infizierte Papageien an den Füßen aufhängten und das aus dem Schnabel und der Nase fließende Sekret auffingen.

SACQUÉPÉE und FERRABOUC infizierten einen Papagei mit filtrierter Organaufschwemmung eines gestorbenen Epidemietieres; das Virus ließ sich in Passagen fortführen. Auch *Faeces*filtrat erwies sich als infektiös.

Was die für die Epidemiologie sehr wichtige Frage der Übertragung der Krankheit durch *Faeces und Speichel* anlangt, so sei noch einmal zusammengestellt, daß mit *Darminhalt* positive Impfergebnisse erzielt wurden von: ARMSTRONG, MCCOY und BRANHAM, ELKELES und SCHNEIDER, LEVINTHAL, PESCH, RIVERS, BERRY und RHOADS, SACQUÉPÉE und FERRABOUC. Erfolgreiche

Speichelverimpfungen erzielten ELKELES und SCHNEIDER, RIVERS, BERRY und RHOADS. Ob damit der Beweis erbracht ist, daß das Virus tatsächlich *mit dem Speichel ausgeschieden* wird, muß dahingestellt bleiben. Denn es besteht auch die Möglichkeit, daß die Papageien das Virus mit der kotinfizierten Nahrung in den Schnabel aufnehmen und daß so *der Speichel von außen her mit Virus beladen* wird. Entzündliche Veränderungen im Zungengrund, die den Übergang des Virus in den Speichel erklären könnten, haben ELKELES und SCHNEIDER bei ihren histologischen Untersuchungen trotz darauf gerichteter Bemühungen in keinem Falle nachweisen können.

Die zur experimentellen Infektion benützten Tierarten. Empfänglichkeit der Tiere und Besonderheiten des Impfverlaufs. BEDSON und seine Mitarbeiter benutzten außer Wellensittichen — die sie als nur wenig empfänglich fanden — auf Anregung von GORDON besonders *Mäuse*, die sie für ihre Passageversuche als gut geeignet fanden. Allerdings gelang die Mäuseinfektion erst nach Passage des menschlichen Virus durch Papageien (Wellensittiche). Die Inkubation war bei Mäusen vergleichsweise lang, der Tod trat nur bei einem kleinen Teil der Tiere und zwar etwa nach 3—4 Wochen ein. Über die Erfahrung mit *Hühnern* wurde bereits berichtet. *Tauben*, *Grünfinken* und *Hänflinge* erwiesen sich ihnen als *ungeeignet*. Bei Einreibung des Virus in die Haut des Rumpfes und der Fußsohlen des *Meerschweinchens* wurden Lokalreaktionen erzielt.

ELKELES und SCHNEIDER arbeiteten hauptsächlich mit *Wellensittichen* (*Melopsittacus undulatus*). Sie machten darauf aufmerksam, daß gute Erfolge nur bei Verwendung *junger* Tiere erzielt werden. Junge Tiere sind daran kenntlich, daß das Kopfgefieder noch gewellt ist, während es bei den älteren Tieren einfarbig (gelb oder weiß) ist. Auch einige andere Arten von Papageien (*Goldbauchsittiche* [*Conurus cactorum*], *Alexandersittiche* [*Palaeornis torquatus*]) wurden mit Erfolg infiziert. Gute Erfolge erzielten ELKELES und SCHNEIDER auch mit *Kanarienvögeln*. Auch durch *Mäuse* ließ sich das Virus passieren.

GORDON arbeitete mit *Wellensittichen* und *Mäusen*, ging dann aber auch zu *Kaninchenversuchen* über. Er stellte fest, daß bei intracutaner Verimpfung von Psittakosevirus eine papulöse Schwellung in der Kaninchenhaut entsteht, die innerhalb von 40—60 Stunden hellrot wird, für 2—3 Tage anhält und dann verblaßt. Er beschreibt weitere Einzelheiten der Hautreaktion. Auch die lokalen Lymphdrüsen können anschwellen und gerötet sein. Scarifiziert man die Haut, so entsteht bei Einwirkung des Virus eine Reihe von Papeln. Mit *Filtraten* und *erhitztem* Material (30 Minuten 55°) traten *keine* Reaktionen auf. Durch Anwendung abgestufter Verdünnungen (0,2 ccm der Verdünnungen 1:100—1:10 000) lasse sich mit der intracutanen Methode in einfacher Weise eine *Virulenzbestimmung* ausführen.

Bei Verimpfung des Virus in das Zentralnervensystem des Kaninchens wurden bestimmte cerebrale Symptome beobachtet.

3 Kaninchen wurden mit einem durch Mäuse passierten Papageienvirus (Milzaufschwemmungen) intracerebral (0,1—0,2 ccm) und danach i. v. (1 ccm) geimpft. Das erste Kaninchen starb nach 48 Stunden. Das zweite Kaninchen wurde am 3. Tage gelähmt und starb am gleichen Tage unter Krämpfen. Das dritte Kaninchen zog am 7. Tage den Kopf in den Nacken zurück und starb am 11. Tage. Die Sektion der Tiere ergab Injektion der Meningealgefäße, die Meningen waren teilweise leicht verdickt. Es bestand Degeneration der Nervenzellen, gelegentlich Blutaustritt in die weiße Substanz, vereinzelt kleine Entzündungsherde. Auch mit erhitzten und unerhitzten Filtraten wurden derartige Versuche

angestellt. GORDON untersuchte den Verbleib des Virus in diesen Kaninchen, indem er Verdünnungen von Blut, Urin, Milz, Gehirn, Nasenschleimhaut anderen Kaninchen in die Haut spritzte und an Mäuse verimpfte: in der Milz und in der Nasenschleimhaut fand er das Virus aktiver und reichlicher als in den anderen Organen. Aus gewissen Lähmungserscheinungen der geimpften Mäuse schließt GORDON auf *neurotrope Eigenschaften* dieses Virus. Bei i. p. geimpften Mäusen fand er das Virus nicht im Gehirn, wohl aber bei intracerebral geimpften. Aus Kontrollen schließt er, daß sich das Virus im Mäusegehirn vermehrt. GORDON vermutet daher, daß das Psittakosevirus zur selben Gruppe wie das Herpesvirus gehört.

KRUMWIEDE und seine Mitarbeiter sind die *ersten*, die *Mäuse* für Psittakoseversuche angewandt und auf ihre Verwendbarkeit für diese Versuche hingewiesen haben. Bei *Affen, Hühnern* und *Tauben* hatten sie *keine* Impferfolge.

LEVINTHAL empfiehlt besonders afrikanische *Mohrenkopfsittiche*, die er für sehr empfänglich hält. Auch japanische *Reisvögel, Kanarienvögel* und *Mäuse* fand er leicht, *Wellensittiche* weniger leicht infizierbar. *Kaninchen, Meerschweinchen, Hühner, Tauben* erwiesen sich ihm als *nicht* empfänglich.

PESCH arbeitete mit gutem Erfolg an *Wellensittichen* und japanischen *Reisvögeln*.

RIVERS und seine Mitarbeiter dehnten ihre Versuche auf *Papageien, Mäuse, Kaninchen, Meerschweinchen* und *Affen* aus. Es gelang ihnen, auch *Mäuse* mit *menschlichem Material direkt* zu infizieren, während BEDSON und seine Mitarbeiter bei dieser Art der Übertragung keine Impferfolge hatten. Bei Kaninchen und Meerschweinchen erzielten sie durch intradermale, subcutane und intraperitoneale Verimpfung von Aufschwemmungen nur unsichere Erfolge. Bei intracerebraler Impfung von Meerschweinchen, Kaninchen und Affen trat Meningitis und Encephalitis auf. Wurden Kaninchen und Meerschweinchen intracerebral mit Psittakosevirus geimpft, so trat eine konstante Temperaturerhöhung von 40—42° C 2—7 Tage nach der Impfung ein. Gehirnemulsionen von *Normaltieren* hatten nicht den gleichen Erfolg.

Da bei den in der üblichen Weise geimpften Tieren nicht oder nur zum kleinen Teil *Lungenveränderungen* auftreten, während diese beim Menschen im Vordergrund des klinischen Bildes stehen, impften RIVERS und seine Mitarbeiter *junge Affen (Macacus rhesus) intratracheal und intranasal* mit Psittakosevirus von Mausepassagen. Sie konnten damit *typische, der menschlichen Psittacosis ähnliche, Lungenveränderungen* erzielen (Näheres s. Kap. VI B, S. 580). Die Weiterverimpfung des Virus von diesen Affen auf Mäuse verlief positiv.

Kontrollimpfungen. Zur Stützung der Ansicht, daß es sich bei den positiven Impfergebnissen um spezifische Infektionen mit Psittacosis handelt, mußten in entsprechender Zahl und in genügender Menge Kontrollimpfungen mit andersartigem Material ausgeführt werden. Solche notwendigen Kontrollversuche sind allerdings anscheinend nur von einem Teil der Autoren vorgenommen worden.

BEDSON und WESTERN verimpften 9mal virulente, unfiltrierte, aber erhitzte Organ-aufschwemmungen von künstlich infizierten Papageien auf weitere Tiere, 2mal Psittakosematerial vom Menschen, einmal vom Huhn, die ebenfalls erhitzt waren; 3mal verimpften sie normales menschliches Blut, 1mal Material eines Gehirntumors. Zwei Tiere wurden versehentlich getötet, die anderen blieben gesund. Zwei aus einer Vogelhandlung bezogene kranke Tiere und zwei alte Tiere, die 24 und 25 Jahre in zwei Häusern gelebt hatten, dann plötzlich erkrankt und gestorben waren, dienten ebenfalls als Kontrollen.

Nur eines der geimpften Tiere machte eine unbestimmte Krankheit durch. Bei den anderen Tieren trat keine Impfsittacosis auf.

ELKELES und SCHNEIDER verimpften 10mal Filtrate von Leberaufschwemmungen, wofür das Material bei Sektionen verschiedenster Krankheitsfälle (2mal Pneumonie, 4mal Streptokokkensepsis, je 1mal Appendicitis, Peritonitis, Agranulocytose, Sepsis?) gewonnen worden war. 3mal wurde Citratblut andersartiger fieberhafter Erkrankungen, 1mal Berkefeldfiltrat des Organbreis eines an Paratyphus verendeten Papageis (*Rotwangensittich*, *Palaeornis modestus*) verimpft. Sämtliche geimpften Tiere blieben dauernd gesund. Ein mit Berkefeldfiltrat von Speichel eines gesunden Papageis geimpfter Wellensittich blieb gesund; der gleichzeitig gespritzte Kanarienvogel (K 58) wurde nach 2½ Wochen krank und starb nach 3 Wochen; histologische Untersuchungen liegen noch nicht vor. Das Filtrat der Leberaufschwemmung dieses Tieres ließ den geimpften Wellensittich (a₈) nicht erkranken.

GORDON erhielt aus dem Londoner Zoologischen Garten eine Anzahl gesunder Papageien (eine *Amazona aestiva*, einen blau-gelben Macao, einen rothaubigen Kakadu, einen Tovi-sittich und 4 Wellensittiche). Mit der Milz der Amazone wurden 6, mit der Milz der anderen Papageien je 2 Mäuse geimpft und einen Monat lang beobachtet. Eine mit der Milz eines Wellensittichs geimpfte Maus starb nach 16 Tagen, 2 Passagemäuse am 10., 1 weitere Passage am 5. Tage. Dieses Virus rief eine mäßige Reaktion in der Kaninchenhaut hervor und schwächte sich später ab. Die beiden mit der Milz des blau-gelben Macao gespritzten Mäuse starben nach 19 Tagen, die folgende Passage nach 4 Tagen; das Virus konnte in 7 Passagen fortgezüchtet werden. Die Intracutanreaktion des Virus unterschied sich nicht von der bei Psittakosetieren erzielten. GORDON sieht diesen Fall als nicht einwandfrei an, da „sich in einem der Luftsäcke eine mykotische Ablagerung fand“. Es bleibt zweifelhaft, ob diese Erklärung ausreichend ist, da sich positive Anhaltspunkte für eine mykotische Erkrankung bei den Passagetieren offenbar nicht ergeben haben.

In vereinzelt Fällen wurde also auch bei Kontrollimpfungen der Tod der Tiere erzielt, ohne daß die Krankheit sicher von der experimentellen Psittacosis unterschieden werden konnte.

Konservierung und Resistenz des Virus. BEDSON und WESTERN wandten zur Konservierung „50% *Glycerin* in M/50 Phosphat (p_H 7,6)“ an. Ein so konserviertes Virus war nach 20 Tagen noch aktiv, nach 3 Monaten nicht mehr. Ein anderer Stamm war für Mäuse noch nach 40tägiger Aufbewahrung virulent. Virulentes Material erwies sich resistenter als weniger virulentes. *Gefrorene* Papageienorgane behielten ihre Virulenz bis zu 10 Tagen, weitere Prüfung fand nicht statt. *Trocknen* des Virus ist nach Ansicht der Autoren vermutlich die beste Methode zur Konservierung, doch muß das Trocknen schnell und wirksam durchgeführt werden.

Erhitzen des Virus auf 70° C für 45' und Dampfeinwirkung für 20' und 10' ergab negative Impfresultate. Nicht ganz eindeutig fielen die Ergebnisse mit 30' auf 60° und 20' auf 70° erhitztem Material aus.

GORDON fand, daß ½stündiges Erhitzen auf 55° das Virus nicht sicher abtötete. Vollständiger Erfolg trat bei 30' langer Erhitzung auf 80° und 100° ein. Die Ergebnisse waren ähnlich wie bei Vaccinevirus. *Filtration* schwächt das Virus ab (Virusverlust [?] der Verfasser). *Einetrocknung* hält auch GORDON für eine wirksame Konservierungsmethode, doch muß man wohl mit einer Abschwächung rechnen: im luftleeren Exsiccator über H₂SO₄ bis zu pulvrigem Zerfall getrocknete Milz, die vor der Trocknung Mäuse nach 3 Tagen getötet hatte, tötete getrocknet nach 6—11 Tagen. Das Virus erwies sich als resistent gegenüber *Kalium permanganicum* 1:10 000 bei ½stündiger Einwirkung, 0,5%iges *Phenol* griff das Virus selbst nach 20stündigem Aufenthalt bei 37° nicht an; man kann daher vielleicht auf diese Weise verunreinigende Keime im Virus unterdrücken.

Die Natur des Erregers. Aus den vorstehend beschriebenen Versuchen ergibt sich, daß nach Ansicht zahlreicher Autoren der Erreger der Psittacosis ein filtrierbares Virus ist. Unter den genannten Autoren haben einige in Psittakosematerial mikroskopisch kleinste Körperchen beobachtet, die sie in ätiologischen Zusammenhang mit der Psittacosis bringen. Im Abstände von wenigen Tagen¹ haben 3 Autoren: LEVINTHAL, COLES, LILLIE die Ergebnisse bekannt gegeben, die sie im Verlaufe ihrer Untersuchungen über die Körperchen erzielt haben. Da sie mit filtriertem Material viele positive Übertragungen der Psittacosis ausführten, so müssen die von ihnen beobachteten Körperchen, wenn sie die Erreger darstellen, durch bakteriendichte Filter hindurchgehen.

COLES fand in Blut-, Leber- und Milzausstrichen, die von menschlichen und tierischen Psittakosefällen stammten und ihm von WESTERN zur Durchsicht übergeben worden waren, kleinste kokkoide Gebilde, die sich bei Giemsa-Färbung meistens rot färbten und durch ihre scharfe Begrenzung von Granulierungen unterscheidbar waren. Die Körperchen lagen einzeln oder in Paaren verstreut im Präparat oder auch in Gruppen und Häufen zusammen. Die Häufen fanden sich auch im Protoplasma vergrößerter Epithelien (s. Abb. 22). Auch kleinste Stäbchenformen wurden spärlich beobachtet, bei denen es sich möglicherweise um Sekundärerreger gehandelt hat. Die Kokkoide färben sich auch mit ge-

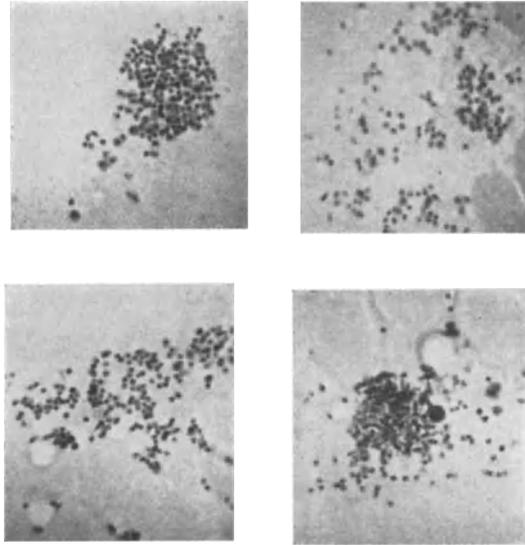


Abb. 22. COLES-Körperchen. (Nach STURDEE und SCOTT.)

reiftem Löfflermethylenblau, verdünntem Fuchsin und am besten bei verlängerter Giemsa-Färbung unter nachfolgender Behandlung mit Orange und Tannin. Ihr Durchmesser beträgt nach genauen von ELLIOT MERLIN angestellten Messungen 0,24—0,3 μ ; viele Exemplare sind aber auch größer. COLES fand die Gebilde in jedem virulenten Material, am zahlreichsten in der Milz, mäßig zahlreich in der Leber und spärlich im Blut. Im menschlichen Blute bedarf es oft stundenlanger Durchsicht um einzelne dieser Körperchen zu finden (COLES gibt an, daß er ein Blutpräparat 28 Stunden lang durchmustert hat). Die günstigsten Nachweismöglichkeiten ergaben sich in der Milz der Maus. COLES fand die Körperchen auch im Sediment von Filtraten. Er erwähnt ihre auffallende Ähnlichkeit mit der Rickettsia Prowazeki.

COLES erörtert die Frage nach der Natur dieser Organismen, ob sie nur einen zufälligen Befund darstellen, symbiotische Bedeutung haben, sekundäre Eindringlinge sind oder eine primär kausale Rolle spielen. Er hält ein *endgültiges Urteil darüber für verfrüht*. Hinsichtlich der Stäbchen neigt er zu der Ansicht, daß es sich um Sekundärerreger handelt. Die

¹ LEVINTHAL teilte seine Befunde am 24. 3. 30 in der Sitzung der Berliner mikrobiologischen Gesellschaft mit, COLES übergab sein Manuskript am 3. 4. und LILLIE am 4. 4. 30 zur Veröffentlichung. Es ist daher anzunehmen, daß die 3 Autoren gleichzeitig und unabhängig voneinander ihre Befunde erhoben haben. LILLIE fand seine Körperchen schon bei einem menschlichen Fall, der am 25. 1. erkrankte und am 8. 2. starb, und bei zwei Papageien, von denen einer am 14., der andere am 20. 2. starb. COLES beobachtete seine Gebilde bereits in 2 vom 18. 2. stammenden, ihm von WESTERN zur Verfügung gestellten Blutaussstrichen.

kokkoiden Körperchen, die er bei an Psittakose erkrankten Menschen und Tieren im Blut fand, hält er für wahrscheinlich identisch mit den sehr charakteristischen Körperchen in der Milz der infizierten Mäuse. Er bezeichnet die Körperchen vorläufig als „X-Körperchen der Psittacosis“.

LEVINTHAL fand in Ausstrichpräparaten der Perikardialflüssigkeit künstlich infizierter Papageien winzig kleine, scharf konturierte, länglichrunde Gebilde, oft in Diplolagerung, seltener in kurzen Ketten (s. Abb. 23). Die Körperchen waren mit LÖFFLERS Methylenblau, bei Manson- oder Romanowskifärbung, am besten nach starker Behandlung mit verdünntem Fuchsin färbbar und sind gramnegativ. „In einzelnen Fällen sind die Präparate übersät mit den an der Grenze mikroskopischer Sichtbarkeit stehenden Kokkoiden. Auch in Blutausstrichen lassen sich die zweifellos parasitischen Gebilde in kleinen und größeren Haufen oft reichlich und ungemein distinkt nachweisen. Sogar in dem Berkefeldfiltrat eines 50fach verdünnten Herzbeutelwassers konnten solche Kokkoide gefunden und photographiert werden.“

Der regelmäßige Befund bei allen Versuchstieren der 3 Passagereihen läßt in diesen winzigen, das Berkefeld-V-Filter passierenden Kokkoiden den Erreger der Psittacosis vermuten.

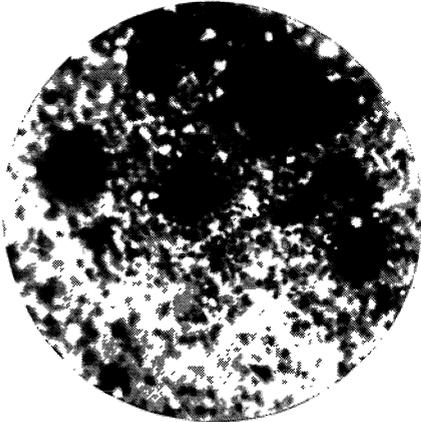


Abb. 23. LEVINTHALS „Microbaet. multiforme psittacosis“. (Original-Ausstrichpräparat von Papageienmilz.) Vergr. 1000fach.

Auffällig ist nun, daß die Mehrzahl dieser Präparate von Perikard und Blut neben den winzigen kokkoiden Mikroben einzelne größere Diplokokken und Gebilde in Gestalt *kleiner polgefärbter Kurzstäbchen* aufweist. Zwischen den Extremen der Kokkoidformen und der bipolaren Bacillen kommen alle Übergänge vor, so daß an ihrer Arteinheit kaum zu zweifeln ist. Die Entscheidung darüber, ob es sich hier um eine ähnliche Erscheinung handelt, wie beim *Bacterium tularense*, dem Erreger einer anderen menschenpathogenen septischen Tierseuche, kann nur das biologische Studium der *Kultur* erbringen.“ LEVINTHAL nennt diese Gebilde „*Mikrobacterium multiforme psittacosis* (n. sp.)“.

LILLIE fand teils in der Lunge, teils in der Leber eines Epidemietieres, zweier von ihm infizierter Papageien (Tier Nr. 3 und 5, s. Kap. VI B, S. 576) und in der Lunge eines Patienten kleinste gramnegative Kokkoide.

Die Körperchen lagen häufig in mesothelialen Zellen oder einzeln und in unregelmäßigen Haufen zwischen den Zellen. Außer Kokkoiden fanden sich auch bipolare stäbchenartige Einschlüsse. In der Leber lagen die Körperchen besonders in den KUPFFERSchen Sternzellen, in den Epitheloidknötchen und Nekroseherden. LILLIE gibt an, die Körperchen mit Phloxin, Orange G und polychromem Methylenblau gefärbt zu haben. Die Größe betrug 0,2—0,4 μ . In der Lunge eines Menschen fand er die großen mononucleären Zellen des Exsudats und der Alveolarwände gefüllt mit diesen nach GIEMSA dunkelbau gefärbten Gebilden; in der Leber waren sie nicht nachweisbar. Bei Papageien, die die herdförmigen Veränderungen in der Leber vermissen ließen, fanden sich die Einschlusskörperchen nicht. Die bei Tieren und bei Menschen gefundenen Körperchen gleichen einander vollständig. LILLIE bezeichnet die Körperchen als „*Rickettsia psittaci*“, sie haben besondere Beziehungen zu den reticuloendothelialen, mesothelialen und großen mononucleären Zellen und sie sind mit der *Psittacosis* *vergesellschaftet*, ohne daß allerdings eine feste Beziehung zur *Psittacosis* besteht („associated with, but without established relationship to psittacosis“).

RIVERS und seine Mitarbeiter fanden bei infizierten Papageien und Mäusen die von LEVINTHAL, LILLIE und COLES beschriebenen Körperchen. Sie konnten die Körperchen aber nicht in hochinfektiösen Organen infizierter Kaninchen und Affen finden, dagegen wiesen die mit solchen Organen infizierten Papageien und Mäuse die Körperchen wieder reichlich auf. „Die Natur dieser kleinen Körperchen und ihre Beziehung zur *Psittacosis* ist unbekannt.“

Wir haben die vorstehenden Befunde über Körperchen und Einschlüsse nachgeprüft. Zu diesem Zwecke sind uns auf unsere Bitte von den Herren

BEDSON und LEVINTHAL Präparate und Organe oder Organaufschwemmungen freundlichst zur Verfügung gestellt worden¹. Außerdem haben wir die Organe unserer eigenen Experimentaltiere und der Psittakosekranken im wesentlichen in Ausstrichpräparaten, zum kleineren Teil in Schnittpräparaten auf das Vorhandensein der Körperchen untersucht.

Zweimal (am 14. 1. und 22. 5. 30) erhielten wir das Virus „Stolpmünde“ von LEVINTHAL, einmal (am 2. 6. 30) das Virus „Stendal“. Nur in der 2. Originalprobe und wahrscheinlich auch in einem Passagetier des Virus Stolpmünde konnten wir die LEVINTHALSchen Mikrobakterien feststellen. Die 1. Virusprobe Stolpmünde war allerdings bei der Untersuchung auf die Körperchen nicht mehr frisch, sondern hatte mehrere Wochen auf Eis gestanden. In dieser älteren Probe, wie in dem Virus Stendal, wie auch in den zu verschiedener Zeit (5, 8, 10, 11, 21, 90 Tage) nach der Impfung gestorbenen Passagetieren haben wir die LEVINTHALSchen Gebilde in allen Präparaten vermißt, wenigstens war in keinem der Präparate eine überzeugende Häufung der als Einzelgebilde nicht zuverlässig diagnostizierbaren Körperchen festzustellen. In den Passagetieren des krank gekauften, bei uns verendeten Wellensittichs a₁, dessen Organe seinerzeit nicht auf die Körperchen untersucht worden waren, fanden sich den LEVINTHALSchen Mikrobakterien gleichende Gebilde bei 2 von 4 Tieren der ersten Passage, desgleichen in dem 3. und 4. Passagetier eines dieser positiven Tiere. In den Passagen des gleichzeitig mit dem Papagei a₁ gekauften Papageis b₁, der sich im selben Käfig befand, ebenso krank war und 3 Tage vor a₁ starb, wurden die Körperchen wieder in sämtlichen Präparaten vermißt. In den bei der Sektion aus Bronchus und Lunge der Patientin M. A. angefertigten Ausstrichen fanden sich keine Körperchen, ebensowenig in den Organen des mit diesem Virus infizierten Papageis; bei der 2. Passage dieses Virus dagegen (Papagei i₄) fanden sich im Ausstrich der Perikardflüssigkeit den Mikrobakterien gleichende Gebilde. Der Lungenausstrich eines anderen Patienten (H. D.) ergab einen verdächtigen Befund. In allen anderen Fällen wurden die LEVINTHALSchen Gebilde durchgehend vermißt. Zu diesen negativen Untersuchungen gehören: das mit Lungenbrei des Patienten Prof. H. gespritzte Tier, der aus dem menschlichen Psittakoseherd H₅ angekaufte Papagei g, der durch Kontaktinfektion infizierte Papagei h, das aus dem Neuköllner Herd stammende Epidemietier Papagei IV, die aus Hamburg übersandten Organe des Psittakosefalles Frau H., sowie sämtliche darauf untersuchte Passagetiere aller genannten Papageien. Ferner waren negativ Passagen eines Epidemietieres vom Falle W. (Papagei m), zweier Verdachtsfälle und zahlreicher Kontrolltiere, die mit andersartigem Material (ohne Zusammenhang mit Psittakose) gespritzt worden waren. Ähnlich sind die Ergebnisse mit dem uns von BEDSON freundlichst überwiesenen Material.

Ebensowenig fanden wir die von COLES und LILLIE beschriebenen Gebilde. Nur im Blutausrich eines Patienten (H. D.) glauben wir die COLESSchen Körperchen deutlich gesehen zu haben.

Wir haben uns angelegentlich bemüht, die von den Autoren beschriebenen Körperchen aufzufinden, haben aber, wie aus dem Vorstehenden ersichtlich ist, nur in bescheidenem Maße Erfolg gehabt. Wir müssen dahingestellt sein lassen, ob diese Ergebnisse, die sich mit den Befunden von LEVINTHAL nicht decken, der von uns angewandten Technik zur Last zu legen sind. Wir haben keinen Grund zu dieser Annahme, weil — wie auf S. 620 noch näher ausgeführt werden wird — BEDSON, LILLIE, EIGLER zu ähnlichen Ergebnissen gekommen sind und weil nach unserer Ansicht das Auffinden der Körperchen, wenn sie nicht besonders spärlich sind, für den geübten Mikroskopiker keine Schwierigkeiten bietet. Soweit „an der Grenze der Sichtbarkeit“ (LEVINTHAL) stehende Körperchen vorkommen, finden sich bei der Pleomorphie dieser Gebilde auch stets genügend große Kokkoide oder Stäbchen, die dem danach suchenden Auge kaum entgehen. Wir glauben daher jedenfalls sagen zu können, daß der Befund

¹ Wir möchten auch an dieser Stelle nochmals für die Überlassung des Materials danken.

jeder Art der bisher beschriebenen Körperchen, *namentlich im Material von Menschen und Papageien* viel zu *unsicher und ungleichmäßig* ist, um vorläufig eine *praktische* Bedeutung zu haben. Dabei bleibt außerdem offen, wieweit die Gebilde, *wenn* sie vorhanden sind, spezifische Bedeutung haben.

Mit der Filtrierbarkeit des Erregers vereinbar sind ferner mikroskopische und kulturelle Befunde, die von EIGLER und ELKELES und SCHNEIDER erhoben wurden.

ELKELES und SCHNEIDER, die die Filtrierbarkeit des Erregers bereits im Januar 1930 feststellen konnten, teilten in der Sitzung der Berliner mikrobiologischen Gesellschaft vom 24. 3. 30 außer dieser Tatsache auch mit, daß sie in der Leber und im Speichel eines durch Kontakt mit einem Epidemietiere infizierten Papageis kleinste, gramnegative, den Influenzabacillen ähnliche

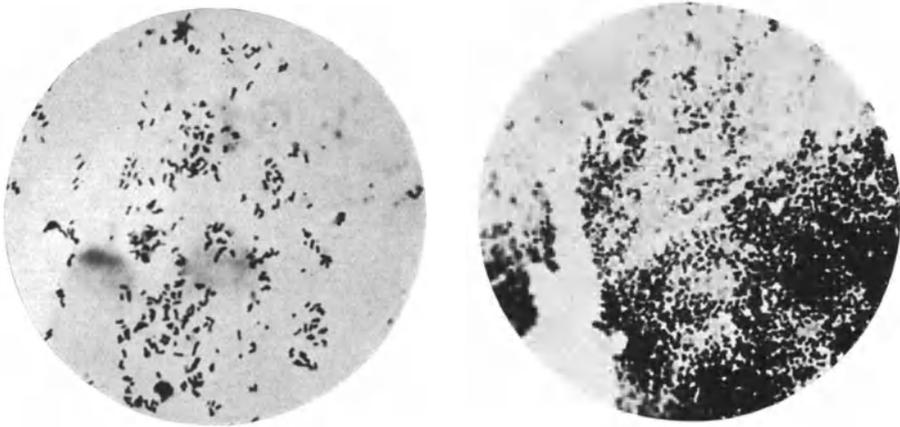


Abb. 24 u. 25. Gramnegative Kokkobacillen (Reinkultur) von ELKELES und SCHNEIDER. Vergr. 1000 fach.

Kokkobacillen gefunden hätten, die auch wie diese in ovoiden Diploformen und mit Andeutung von Polfärbung aufträten (s. Abb. 24 u. 25). Diese Stäbchen wuchsen nur auf Blut- und Kochblutagar sowie Levinthalbouillon, auf Blutagar aber — im Gegensatz zu Influenzabacillen — eher noch besser.

Die Kolonien seien nach Angabe der Autoren sehr schwer zu erkennen, mit bloßem Auge meist nicht auffindbar und entgingen besonders im durchfallenden Lichte dem Auge, weil sie neben ihrer Kleinheit so durchsichtig seien, wie keine sonst bekannte Kolonieart. Nur bei angestrengtem Suchen mit Lupe in auffallendem Lichte bei schräger Betrachtung seien die Kolonien zu erkennen. Die Weiterzüchtung dieser Stäbchen bereitete die größten Schwierigkeiten. Die gleichen Stäbchen wurden noch aus weiteren 8, mit Psittakosematerial geimpften Tieren kulturell nachgewiesen, nämlich bei einem mit Original-Psittakosematerial geimpften Papagei, einem krank gekauften Papagei, einem mit Levinthalvirus Stolpmünde II, einem mit Levinthalvirus Stendal gespritzten Papagei und 4 Passagetieren. ELKELES äußerte zur Frage der ätiologischen Bedeutung dieser Stäbchen: „Für die Beurteilung ihrer ätiologischen Bedeutung ist zu berücksichtigen, daß das *Krankheitsbild der Psittacosis die größte Ähnlichkeit mit der schweren Influenzabacillengrippe* hat, bei der ebenfalls die nervösen Symptome und die Herz- und Gefäßlähmung im Vordergrund stehen. Ferner ist zu berücksichtigen, daß die Filtrierbarkeit der Influenzabacillen mehrfach vermutet (PRAUSNITZ, ELKELES) und von HAPPE bewiesen worden ist. Die Bedeutung der von uns gefundenen hämoglobinophilen Stäbchen muß weiter geprüft werden. Vielleicht sind sie mit den von Herrn LEVINTHAL beobachteten Gebilden identisch.“ Unsere Versuche, das

Stäbchen kulturell fortzuführen, scheiterten fast sämtlich bereits in der ersten Passage, obwohl wir die verschiedensten Verfahren und Nährböden, darunter auch Cystinnährböden in vielen Abwandlungen anwandten. Die mit Aufschwemmungen der Stäbchen geimpften Tiere erkrankten nicht, da in keinem Falle die zur Injektion aufgeschwemmten Keime mehr vermehrungsfähig waren. Es gelang uns daher nicht, die Natur dieser Stäbchen und ihre Bedeutung für die Psittacosis näher zu untersuchen. EIGLER, der anscheinend die gleichen Stäbchen züchten konnte, war in der Fortzuchtung erfolgreicher.

EIGLER fand bei Untersuchung eines großen Materials in allen Herdtieren „entweder Paratyphusbacillen, teils vom Typ Nocard, teils solche, deren Gruppenzugehörigkeit zunächst noch offensteht, oder aber Bakterienstämme, die mit denen von REINECK und HOFMANN isolierten (Typ Dresden) übereinstimmen“. Er hält alle diese Keime nicht für die Erreger der Psittacosis, sondern für Nosoparasiten. Außerdem erzielte EIGLER aber noch kulturelle Ergebnisse besonderer Art: bei fast allen, nämlich bei 19 der von ihm untersuchten Psittakosepatienten

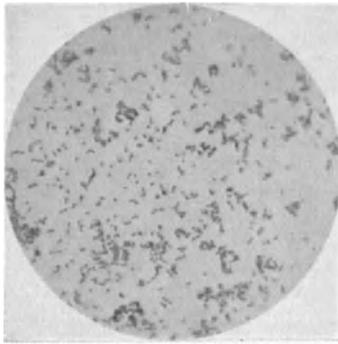


Abb. 26.

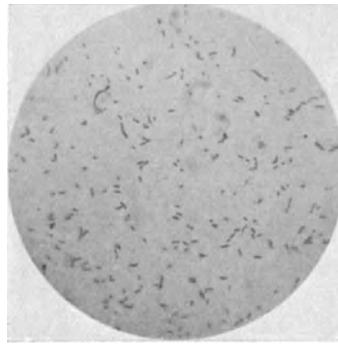


Abb. 27.

Abb. 26 und Abb. 27. Gramnegative Kokkobacillen (Reinkultur) von EIGLER. [Zbl. Bakt. I Orig. 119, 406 (1931).]

fand er im Sputum, einmal im Pleurapunktat und einmal im Herzblut *influenzabacillenähnliche, aber nicht mit diesen identische Kokkobacillen*. Ferner wurden die gleichen Stäbchen bei einem Epidemietiere, von dem 4 menschliche Fälle ausgegangen waren, im Schnabel und in den Organen nachgewiesen. Auch bei anderen, nachweislich infektiösen Papageien konnte er die Stäbchen wiederfinden (s. Abb. 26 u. 27). Eine erste Mitteilung hatte EIGLER bereits im Januar 1930 gelegentlich des Nordwestdeutschen Kongresses für innere Medizin gemacht. EIGLER schreibt:

„Die fraglichen Stäbchen zeigten mikroskopisch etwa die Größe des Influenzabacillus und lagen in manchen Sputumpräparaten in solchen Mengen über das ganze Gesichtsfeld zerstreut, daß man nahezu den Ausstrich einer Reinkultur vor sich zu haben glaubte. Im Beginn der Erkrankung fanden sich diese Stäbchen zunächst relativ spärlich, um dann im Verlauf der Erkrankung stark an Menge zuzunehmen. Bei einem Teil der Patienten konnten die fraglichen Stäbchen auch in der Rekonvaleszenz mikroskopisch in großer Menge nachgewiesen werden, wobei dann vielfach eine intracelluläre Lagerung der Stäbchen festgestellt wurde. Dabei konnten wir die merkwürdige Beobachtung machen, daß es uns in diesem Stadium der Erkrankung nicht mehr gelang, die mikroskopisch in großer Zahl nachweisbaren Stäbchen zur kulturellen Entwicklung zu bringen, während es uns auf der Höhe der Krankheit, wenn auch erst nach vielen vergeblichen und mühevollen Versuchen, so gut wie regelmäßig glückte, die fraglichen Stäbchen auf Blutagarplatten zu züchten und in Reinkulturen zu isolieren. Beim genaueren Studium der Kulturen zeigte es sich, daß diese Stäbchen hinsichtlich ihrer Gestalt ein großes Variationsvermögen aufweisen, so daß uns

bei der Beurteilung der ersten Kulturen zunächst mehrfach Zweifel aufstiegen, ob es sich tatsächlich um Reinkulturen handelte. Bald schienen es deutliche Stäbchen zu sein, bald imponierten die Keime mehr als kokkenartige Gebilde, die meist in Diplokokkenform lagen, wobei diese Kokken und Stäbchen eine sehr variable Korngröße aufwiesen. Das mikroskopische Bild erinnerte dabei bei manchen Kulturausstrichen bis zu einem gewissen Grade an Pestbacillen, nur erwiesen sich die von uns gezüchteten Stäbchen als bedeutend kleiner. Über die Größenverhältnisse der von uns isolierten kokken- bzw. stäbchenartigen Gebilde geben zweifellos die von uns vorgenommenen Filtrationsversuche den besten Aufschluß. Die fraglichen Gebilde passieren Berkefeldfilter Größe N (größte Poren 3—5 μ , mittlere Poren 2,5—1,5 μ) anscheinend ohne Schwierigkeit, werden aber von Berkefeldkerzen W (größte Poren unter 3 μ , mittlere Poren unter 1,5 μ) sicher zurückgehalten. Was den kulturellen Nachweis dieser Mikroorganismen, die wir als Kokkobacillen bezeichnen möchten, anlangt, so haben sich für deren Züchtung ausschließlich hämoglobinhaltige Nährböden bewährt, sei es in Form der gewöhnlichen Blutagarplatten oder aber der sog. Levinthalplatte. Auch eine nach dem Prinzip von LEVINTHAL hergestellte Fleischwasserbouillon hat sich als brauchbarer Nährboden erwiesen. Auf allen übrigen gebräuchlichen Nährböden war es uns nicht möglich gewesen, die fraglichen Mikroorganismen zum Wachstum zu bringen. Die fraglichen Mikroorganismen haben demnach als ausgesprochen hämoglobinophil zu gelten und benötigen für ihr Wachstum auf künstlichen Nährböden, was noch ganz besonders hervorgehoben sei, einen auffallend großen Feuchtigkeitsgehalt des Nährbodens und gedeihen nach unseren Erfahrungen am besten bei Kultur in feuchter Kammer.

Für die kulturelle Isolierung der fraglichen Keime aus dem Sputum der Kranken haben sich uns am besten die Blutagarplatten bewährt, da hier die verdächtigen Kolonien am besten zu erkennen sind. In den ersten 2—3 Tagen erscheinen die überaus kleinen Kolonien durchsichtig hell und bekommen nach 3—4 Tagen einen grünlichen Schimmer. In den ersten 24 Stunden erreichen die Kulturen den Durchmesser von etwa $\frac{1}{2}$ mm und erst nach 3—4 Tagen wachsen die Kolonien zur Größe einer Streptokokkenkolonie heran. Für die Gewinnung von Reinkulturen empfiehlt es sich, die einzelstehenden Kulturen möglichst in den ersten Tagen abzunehmen, da späterhin die Neigung zu flächenhafter Ausbreitung und zum Zusammenfließen der meist dicht nebeneinander stehenden Kolonien besteht. Diese Tendenz zur flächenhaften Ausbreitung besteht besonders auf der Levinthalplatte, die sich im übrigen zur Fortzüchtung der Reinkultur ausgezeichnet bewährt hat. Bei Betrachtung mit dem Plattenmikroskop lassen die etwas besser entwickelten älteren Kolonien deutlich zwei Schichten erkennen, und zwar eine innere, erhabene, etwas dunkler gefärbte Zone und eine flache, breite und mehr durchsichtige Randzone. Dabei erscheinen die Kolonien auf der Levinthalplatte feucht und glänzend, während sie auf den Blutplatten zarter, trockener und mehr krümelig wachsen. Auch im mikroskopischen Bild kann man je nach dem Nährboden, auf dem die Kokkobacillen gewachsen sind, deutliche Unterschiede in der Form feststellen. Mikroorganismen, die von Levinthalplatten stammen, sind kürzer und mehr kokkenartig; Mikroorganismen hingegen, die auf Blutplatten gezüchtet sind, erscheinen mehr fadenförmig. Die mikroskopische Erscheinungsform des von uns isolierten Keimes ist demnach weitgehend von dem jeweils verwendeten Nährboden abhängig und läßt sich experimentell stets wunschgemäß variieren. Dabei handelt es sich bei den fadenförmigen Gebilden anscheinend um Involutionsformen.

Polkörperchen haben wir bei entsprechenden Färbungen (Neisserfärbung) nicht feststellen können, doch zeigten die mehr stäbchenförmigen Mikroorganismen zweifellos eine kräftigere Färbung der Enden mit Methylenblau und stark verdünnten Carbofuchsinlösungen. Bei den längeren, stäbchenförmigen Mikroorganismen (Scheinfäden) sieht man deutlich, daß die Farbe verschieden stark angenommen wird: es wechseln zebraartig dunklere und hellere Partien im Organismus ab.“

„Was nun die Pathogenität der von uns isolierten Stämme anlangt, so konnten wir bei mehrfach wiederholten Versuchen feststellen, daß es schon durch Injektion von ganz geringen Mengen einer Aufschwemmung dieser Kokkobacillen ($\frac{1}{100}$ Normalöse) gelang, Papageien zu infizieren. Einige der infizierten Vögel erkrankten prompt und starben bereits nach 1—2 Tagen unter starken Krämpfen; andere Tiere boten nach 4 Tagen ein schweres Krankheitsbild mit Schlafsucht, starkem Durst, Krämpfen, ataktischem Gang und starken Fieberschauern. Dieses künstlich erzeugte Krankheitsbild glich vollkommen dem Bilde, das wir bei unseren spontan erkrankten Papageien gesehen hatten.“

Lückenlose Tierpassagen sind jedoch bisher nicht gelungen. Es sei aber besonders hervorgehoben, daß EIGLER einen gesunden Papagei durch Zusetzen zu einem mit seinen Stäbchen infizierten Papagei krank machen konnte. EIGLER vergleicht die von ihm gefundenen mit den von ELKELES und SCHNEIDER beschriebenen Stäbchen und läßt offen, ob die beiden Keimarten identisch sind. Jedenfalls stimmt er mit ELKELES darin überein, daß die beiderseitigen Stäbchen nicht mit dem PFEIFFERSCHEN Influenzabacillus identisch sind.

Über die *ätiologische Bedeutung* des Stäbchens äußert sich EIGLER wie folgt: „Die Regelmäßigkeit, mit der dieser Mikroorganismus, vor allem bei den frischen Erkrankungsfällen, in dem an sich spärlichen Sputum nachgewiesen werden konnte, die ungeheure Menge der auf der Höhe der Erkrankung nachweisbaren Erreger und deren Verschwinden mit dem Abklingen der Erkrankung macht es so gut wie sicher, daß diesem Erreger zum mindesten für die im Vordergrund des Krankheitsbildes stehende Pneumonie eine ätiologische Bedeutung zuerkannt werden muß, und das um so mehr, als andere Krankheitserreger, die die Schwere des pneumonischen Prozesses erklären könnten, so gut wie regelmäßig fehlen.“ EIGLER stellte über die *Toxizität* der Stäbchen einen *Selbstversuch* an, über dessen Einzelheiten er die Freundlichkeit hatte uns Näheres zu berichten.

„Ich injizierte mir intracutan etwa 5 000 000 Keime, die in 1 ccm physiologischer Kochsalzlösung aufgeschwemmt waren und die zweimal je $\frac{1}{2}$ Stunde bei 56° inaktiviert waren. Die erste Reaktion trat etwa nach 2 Stunden auf, es bildete sich eine Rötung der umgebenden Haut. Temperatur stellte sich nicht ein. Am nächsten Tage war die Haut in Handtellergröße stark gerötet und infiltrierte, der Arm war im ganzen schmerzhaft, eine Temperatursteigerung war auch am zweiten Tage nicht festzustellen. Am 3. und 4. Tage gingen Schwellung und Rötung langsam zurück, im ganzen Arm bestand ein taubes Gefühl, ähnlich wie bei einem Muskelkater.“

Außerdem stellte er bei *Kaninchen* noch die stark toxische Wirkung der Kokkobacillen fest: „5 000 000 Keime intravenös einem Kaninchen in die Ohrvene lebend injiziert, machten erst am 2., 3. und 4. Tage Erscheinungen. Diese bestanden in Zittern, Krämpfen und Liegen mit überstreckten Beinen. Injektionen dagegen mit derselben Menge erhitzter Keime, in derselben Weise injiziert, lösten sofort beim Kaninchen ganz bedrohliche Erscheinungen aus: starke Atemnot, Überstreckung der Wirbelsäule, der Kopf war nach hinten gebeugt, die Tiere lagen auf dem Boden und hielten die Beine krampfhaft gestreckt oder gebeugt. Trotz des schweren Krankheitsbildes erholten sich die Tiere nach einigen Tagen wieder vollständig.“

EIGLER stellte uns auch Präparate seiner Stäbchen in Reinkultur, in Sputum- und Lungenausstrichen zur Verfügung. Seine Kulturen sind leider inzwischen sämtlich eingegangen und konnten uns nicht mehr übersandt werden. Nach dem mikroskopischen Bilde stimmt der EIGLERSCHE Kokkobacillus morphologisch vollständig mit dem unsrigen überein, und auch alle anderen von EIGLER beschriebenen Eigenschaften *lassen es uns nicht zweifelhaft erscheinen, daß die beiden Stäbchen identisch sind.*

Der Vollständigkeit halber erwähnen wir, daß EIGLER und viele andere der genannten Autoren in verschiedenstem Material Streptokokken, Pneumokokken und andere Keime nachweisen konnten, ohne daß sie diesen Keimen eine Bedeutung für die Psittacosis zuschreiben.

2. Das „Dresdner Stäbchen“ (SÜPFLE-REINECK-HOFMANN).

Ein von den bisher beschriebenen Ergebnissen abweichender Befund wurde aus SÜPFLES Laboratorium von REINECK und HOFMANN mitgeteilt. Der Befund

steht im *Widerspruch zu der von allen anderen Seiten angenommenen Filtrierbarkeit des Erregers.*

REINECK und HOFMANN untersuchten Blutproben von 23 Psittakosekranken und Herzblut und Organe von 2 Leichen. Aus den Leichenorganen und aus dem Blute von 11 Patienten, bei letzteren in Reinkultur, züchteten sie ein gramnegatives Stäbchen, das etwas plumper als der Paratyphusbacillus, aber im übrigen ihm sehr ähnlich ist.

Es ist unbeweglich oder höchstens schwach beweglich. In Gelatine tritt keine Verflüssigung ein, in Traubenzucker wird Säure und Gas gebildet, dagegen nicht in Milchsüßholz. Lackmusmolke wird nach 24 Stunden gerötet, nach etwa 4 Tagen bläulich verfärbt. Indol wird nicht gebildet. Die Tatsache, daß sie nur bei 11 von 23 Patienten dieses Stäbchen züchteten, erklären die Autoren damit, daß bei den positiven Fällen das Frühstadium, der 2.—8. Krankheitstag, bei den negativen Fällen bereits ein zu spätes Stadium (nach dem 10. Krankheitstage) vorlag. Wurde das Patientenblut außer auf Nährböden auch auf Versuchstiere (Papageien) verimpft, so gingen, wenn das Blut vom 2. Krankheitstage stammte, die damit geimpften Tiere unter heftigen Erregungszuständen schon nach 2 bis 3 Stunden ein. Stammte das Blut vom 4.—8. Krankheitstage, so starben die Tiere nach 2—5 Tagen und enthielten das beschriebene Stäbchen. Nach dem 8. Krankheitstage zeigten sich bei den mit dem Blut geimpften Papageien keine Krankheitserscheinungen mehr. Das gleiche Stäbchen wurde aus den Organen einer spontan an Psittacosis erkrankten Blausittichpapageie gezüchtet. Die reingezüchteten Stäbchen töteten bei intramuskulärer und subcutaner Infektion Papageien von etwa $\frac{1}{10}$ Öse 18stündiger Kultur ab, ebenso gelang die Infektion per os. Auch hier enthielten die Organe das beschriebene Stäbchen.

In keinem Falle gelang durch Verimpfung von filtriertem Patientenblut (Berkefeldfilter ohne nähere Angabe) die Infektion der geimpften Papageien. Bei 11 Psittakosepatienten bestand eine positive Agglutination des Serums mit dem Dresdner Stäbchen, wobei der Titer zwischen 100 und 600 lag. Etwa 1 Jahr später war nach SÜPFLE und HOFMANN die WIDALSche Reaktion bei 10 von diesen Patienten negativ, bei einem war sie, wie 1 Jahr vorher, bis 1 : 400 positiv. Bei weiteren 10 Psittakosepatienten, deren Serum während der Epidemie nicht, wohl aber im Januar/Februar 1931 geprüft wurde, war das Ergebnis in 5 Fällen negativ, in 3 Fällen 1 : 50, in 2 Fällen 1 : 400 positiv. Bei den während der Epidemie geprüften Kranken war die WIDALSche Reaktion mit allen Arten von Paratyphus- und Enteritisc bacillen negativ. Ein während der Epidemie von GÜNTHER bezogenes Psittakosepatientenserum agglutinierte den Stamm in Verdünnung 1 : 400, das Serum eines von der Psittacosis genesenen Papageis bis zur Verdünnung 1 : 2000.

Auf Grund dieser Ergebnisse nehmen die Autoren an, daß der Erreger der Psittacosis *nicht ein filtrierbares Virus* ist, daß aber *die von ihnen gefundenen Stäbchen in ätiologischer Beziehung zur Psittacosis stehen.*

ELKELES und SCHNEIDER haben mit dem ihnen von SÜPFLE freundlichst überlassenen Stamm verschiedene Seren nachgeprüft. 6 Seren stammten von Psittakosepatienten, 1 Serum von einem Verdachtsfall, 7 Seren von Kranken anderer Art. Bei diesen Agglutinationen war *kein sicherer Unterschied zwischen Psittacosis und anderen Krankheiten* zu erkennen. Der Stamm zeigte bei völlig negativer NaCl-Kontrolle in Serumverdünnungen Neigung zur Krümelung. Die einzelne Agglutinationsreihe fiel daher öfters sprunghaft aus. Vielleicht war der uns überlassene Stamm weniger geeignet als andere der Dresdner Stämme.

EIGLER hat die kulturellen und serologischen Befunde von REINECK und HOFMANN eingehend nachgeprüft. Er konnte aus menschlichen Organteilen und aus dem Schnabel eines nachweisbar infektiösen Papageis Stäbchen vom Typus der Dresdner Stämme züchten, die allerdings kulturell sich in mancher Beziehung anders verhielten. Er konnte sich jedoch nicht davon überzeugen,

daß diesem Stäbchen eine Erregerrolle für die Psittacosis zukommt. *Weitgehend bestätigend fielen dagegen seine serologischen Untersuchungen aus.* Ausgesprochene Agglutination mit den Dresdner Stämmen gaben nur Sera solcher Kranker, die nachweislich an Psittakose erkrankt waren, niemals Sera von Gesunden oder andersartigen Kranken. Er hält es daher für möglich, daß diesen Stämmen eine *wichtige diagnostische Bedeutung* zukommt, ähnlich wie den Proteus X₁₉-Bacillen beim Fleckfieber.

Besprechung der Ergebnisse.

Das Studium der Psittacosis hat ergeben, daß es sich bei ihr um eine selbständige, von den bekannten anderen Krankheiten abgrenzbare Infektionskrankheit handelt, als deren Erreger ein eigener, spezifischer Mikroorganismus angenommen werden muß. Übereinstimmung und Gewißheit wurde darüber erzielt, daß dieser Erreger mit keinem der bekannten pathogenen Keime — wie etwa mit dem Paratyphusbacillus oder dem Streptococcus oder dem Influenzabacillus — identisch ist. Ein umfangreiches experimentelles Material spricht dafür, daß der Erreger ein *filtrierbares Virus* ist.

Hierbei muß berücksichtigt werden, daß der Begriff des filtrierbaren Virus dehnbar und abhängig von der Porenweite der benutzten Filter ist, daß die frühere Gleichstellung von „filtrierbarem“ und „invisiblen“ Virus nach unseren heutigen Kenntnissen nicht mehr aufrecht zu halten ist und daß fließende Übergänge von den unsichtbaren, die engsten Filter passierenden Viren über die sichtbaren und filtrierbaren zu den sichtbaren und unfiltrierbaren Keimarten bestehen. Ferner ist — z. B. nach den Erfahrungen mit den Tuberkelbacillen oder Spirochäten (W. W. REICH) — anzunehmen, daß bei nichtfiltrierbaren, mikroskopisch dimensionierten Erregern filtrierbare, sicht- oder unsichtbare Entwicklungsstadien vorkommen.

Unter diesen Umständen liegt kein Widerspruch darin, wenn einzelne Autoren gleichzeitig die Filtrierbarkeit und Sichtbarkeit des Erregers beschreiben, um so weniger, als ein Teil von ihnen (COLES, LEVINTHAL) die als Erreger angesprochenen Gebilde auch mikroskopisch in Filtraten wiedergefunden hat.

Die Möglichkeit der serienweisen Übertragung einer pathologischen Wirkung auf Tiere beweist zwar nicht, daß der erregende Stoff ein belebter Organismus sein muß. LASCH, NATHAN, SACK, RÖSSLE zeigten, daß die Zerfallsprodukte der Entzündung an sich entzündungserregend wirken. RIVERS und TILLET, ANDREWES und MILLER, DOERR fanden, daß bei Injektion von sterilem Menschenserum in den Kaninchenhoden und bei serienweiser intratestikulärer Fortimpfung von Hodensubstanz oder ihres sterilen Extraktes immer heftiger werdende *Orchitiden* auftreten. Das Überstehen dieser Entzündung hinterläßt eine spezifische Immunität. Der entzündungserregende Stoff läßt sich außerhalb des Kaninchenorganismus in Glycerin konservieren und zeigt keine Identität mit anderen bekannten Virusarten (vgl. DOERR). Zu diesen allgemeinen Bedenken kommt hinzu, daß GORDON und wir selbst ganz vereinzelt mit offenbar unspezifischem Material ähnliche Impferfolge erzielten wie mit Psittakosematerial.

Trotzdem sehen auch wir in den vorliegenden Filtrationsversuchen eine ausreichende Grundlage für die Annahme, daß *das Virus der Psittacosis ein spezifischer, belebter, filtrierbarer Organismus* ist. Vieles spricht gewichtig für diese Annahme.

Der Organismus ist spezifisch: denn die histopathologischen Organveränderungen zeigen untereinander eine bemerkenswerte Übereinstimmung, und die Kontrollimpfungen sind in der weitaus überwiegenden Mehrzahl eindeutig negativ ausgefallen. Der Organismus ist belebt: denn Erhitzung macht den Infektionsstoff unwirksam, und die Infektion läßt sich ohne Verletzung von Körpergewebe (Haut, Unterhautzellgewebe, Muskulatur, Schleimhäute), z. B. durch Kontakt oder durch Aufträufeln auf die unverletzte Nasenschleimhaut erzielen, was mit Entzündungsstoffen unbelebter Natur bisher nicht möglich war. Der Organismus ist filtrierbar: denn Filtrate vermögen die Erkrankung auszulösen, und die Organe der verendeten Tiere wurden bei Kultur auf toten Nährsubstraten frei von den bekannten Bakterien befunden.

Wesentlich schwieriger ist die Natur und ätiologische Bedeutung der beschriebenen *Körperchen* zu beurteilen. Die Autoren, die sie beschrieben haben, betonen mit Recht, daß nur die *Kultur* ein abschließendes Urteil erlauben würde; die Kultur ist aber bisher nicht geglückt. Auch ohnedem könnte den Körperchen eine *diagnostische* Bedeutung zukommen, wenn sie mit einiger *Regelmäßigkeit* nachweisbar wären. LEVINTHAL gibt an, daß er sie in *sämtlichen Passagetieren* nachweisen konnte, teilt jedoch nicht mit, ob und wie häufig sie bei den an Psittacosis *auf natürlichem Wege erkrankten Papageien (Epidemietieren) und Menschen* intra vitam und post mortem nachweisbar sind. Das ist für diagnostische Zwecke sehr wesentlich und auch für die Beurteilung der ätiologischen Bedeutung der Körperchen kaum entbehrlich. Abgesehen davon sind von anderer Seite die Körperchen keineswegs mit dieser Regelmäßigkeit gefunden worden. Über die Ungleichmäßigkeit, mit der wir selbst bei Verwendung von LEVINTHALSchem Virus Gebilde gesehen haben, die den von ihm beschriebenen Körperchen gleichen, wurde bereits auf S. 613 berichtet. EIGLER hat die LEVINTHALSchen Körperchen niemals gefunden. LILLIE hob hervor, daß er in hochvirulenten Organen gewisser Tiere die Körperchen nicht finden konnte. Ähnliches wissen wir von BEDSON, der die Freundlichkeit hatte, uns brieflich auf unsere Anfrage folgendes mitzuteilen: „Ich habe virulentes Material von Papageien, Wellensittichen und Menschen gehabt, in dem ich die Körperchen nicht auffinden konnte. Dagegen scheinen sie in der Maus regelmäßig vorhanden zu sein, und ihre Zahl scheint mit der Virulenz parallel zu gehen. Diese Spärlichkeit oder dieses Fehlen der kleinen Körperchen in virulentem Material von Papageien und Menschen muß nicht notwendig besagen, daß die in der Maus gesehene Form ohne Beziehung zur Psittacosis ist. Man braucht nur an das Fleckfieber und die Rickettsia Prowazeki zu denken, um eine Parallele zu haben.“ Darin hat BEDSON sicherlich recht. Es besteht allerdings insofern ein Unterschied, als die Rickettsien beim Menschen niemals mit Sicherheit gefunden wurden, während die Psittakosekörperchen bei Menschen und Papageien gefunden wurden und es daher unbefriedigend ist, daß in gleichvirulentem Psittakosematerial von Menschen, Papageien und Mäusen der Befund der Körperchen so ungleichmäßig und in hochvirulentem Material oft völlig negativ ist.

Was schließlich die *Gestalt* der Körperchen anlangt, so haben wir bisher nicht Sicherheit darüber gewinnen können, ob die von den Autoren beschriebenen Körperchen *untereinander identisch* sind. Vergleichen wir die uns zur Verfügung gestellten LEVINTHALSchen Präparate mit den von COLES gegebenen Abbildungen, so können Zweifel an der Identität entstehen. Es ist uns unbekannt, ob die

Autoren untereinander ihre Präparate ausgetauscht haben. Aufgefallen ist uns jedenfalls, daß — nach den fehlenden Berichten zu urteilen — die Autoren die *Virusstämme anderer Autoren* nicht geprüft und *mit den ihrigen verglichen* haben, um ihre *Identität* zu sichern. ELKELES und SCHNEIDER haben sich gerade hierum bemühen zu müssen geglaubt, und haben sich an verschiedene nord- und süd-amerikanische Institute, an PESCH, BEDSON und LEVINTHAL mit der Bitte um Virus gewandt. In Südamerika fehlte überall Psittakosevirus; in U.S.A. waren die Arbeiten mit Psittacosis an den Stellen, an die wir uns wandten, wegen der Laboratoriumsinfektionen vorerst abgebrochen worden, so daß es an Virus fehlte; PESCH hatte seine Untersuchungen eingestellt und sein Virus (nach brieflicher Mitteilung) dem Institut für Infektionskrankheiten „ROBERT KOCH“ überwiesen, wo es unseres Wissens nicht näher geprüft worden ist. Die Herren BEDSON und LEVINTHAL waren so freundlich, uns mehrfach frisches Virus zu überlassen (s. o.). Nach den bisherigen Untersuchungen sind *die bei den Passage-tieren erzielten Gewebsveränderungen dieselben wie bei unseren eigenen Tieren*. Wir selbst sind um Abgabe unserer Stämme zu Vergleichszwecken nicht ersucht worden.

Die fehlende Kultur der kokkobacillären Körperchen, die Unregelmäßigkeit ihres Vorkommens, die Ungewißheit, ob die von den verschiedenen Autoren (COLES, LEVINTHAL, LILLIE) beschriebenen Körperchen untereinander identisch sind: diese Lücken sind es in erster Linie, die ein sicheres Urteil über die ätiologische Bedeutung heute zur Unmöglichkeit machen.

Der Einwand, daß granuläre Aufspaltung von Körpergewebe und Zellen und kolloidale Entmischung von Eiweiß Bilder erzeugen können, die den beschriebenen Körperchen zum Verwechseln ähnlich sind, ist von uns zurückgestellt worden. Denn die Namen der Autoren, die die Körperchen beschrieben haben und die sämtlich als hervorragende Fachgelehrte bekannt sind, verbürgen, daß ihnen diese Gefahrenquelle wohl bekannt war und daß sie nicht ohne ihre Berücksichtigung die Körperchen als organisierte Lebewesen angesprochen haben. In begrüßenswerter Zurückhaltung haben trotzdem die Autoren kein endgültiges Urteil gefällt, und wir selbst können uns ihnen darin durchaus anschließen. LEVINTHAL spricht nur von einer Vermutung, und die anderen Autoren lassen es dahingestellt, ob und welche Beziehung die Körperchen zur Psittacosis haben.

Bei den von EIGLER, ELKELES und SCHNEIDER und bei den von SÜPFLE-REINECK-HOFMANN beschriebenen Stäbchen liegen die Verhältnisse zunächst insofern günstiger, als es sich um züchtbare Bakterien handelt. Das Dresdner Stäbchen von SÜPFLE-REINECK-HOFMANN ist von den Autoren bei allen (11) im Frühstadium untersuchten Psittakosepatienten im Blut in Reinkultur gefunden worden, und die Dresdner Autoren und besonders EIGLER haben befriedigende Agglutinationsergebnisse mit dem Bacterium bei Psittakosekranken erzielt. So bedeutsam der kulturelle Befund ist, so fehlt doch bisher eine Bestätigung von seiten eines der vielen Autoren, die Blutkulturen bei Psittakosekranken im Frühstadium gemacht haben. Selbst EIGLER, der eine recht eindeutige serologische Beziehung der Stäbchen zur Psittacosis feststellen konnte, sieht davon ab, ihnen eine ätiologische Bedeutung zuzusprechen.

EIGLER, dem es gelang, die von ihm und ELKELES und SCHNEIDER gefundenen hämoglobinophilen Kokkobacillen in zahlreichen Subkulturen weiterzuzüchten, erbringt ein sehr beträchtliches Material für die ätiologische Bedeutung dieser

Kokkobacillen. Auch mit der von den anderen Autoren festgestellten Größe und Filtrierbarkeit des Psittakosevirus stimmen sie überein. Trotzdem wird man auch dieses Stäbchen noch nicht als gesicherten Erreger der Psittacosis ansehen können, bevor nicht ausreichende Tierpassagen, histologische, serologische Untersuchungen und Bestätigungen von anderer Seite vorliegen.

Überblickt man das gesamte experimentelle Material über die Psittacosis, so schließt leider die Frage nach dem Erreger der Krankheit auch nach der letzten Pandemie mit einem „Unentschieden“. Vielleicht ist aber die Hoffnung nicht unberechtigt, daß der große Aufwand an Geist und Kraft, mit dem die experimentelle Forschung betrieben wurde, und daß die Menschenopfer, die sie leider gefordert hat, nicht umsonst waren. Vielleicht gelingt es so *auf dem Boden der erzielten Ergebnisse*, den Erreger der Krankheit endgültig festzustellen, wenn trotz aller Vorbeugungsmaßnahmen wieder einmal ein Epidemieherd auftauchen und dabei rechtzeitig erkannt und untersucht werden sollte.

IX. Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse und die sich daraus ergebenden Aufgaben und Wege der Bekämpfung.

ARMSTRONG äußert sich in seinen „Epidemiologischen Betrachtungen über die Psittacosis“ unter „Vorbeugung“ wie folgt:

„Theoretisch ist die Verhütung der Psittacosis beim Menschen einfach und besteht in der Vermeidung des Kontakts mit tropischen Vögeln. Praktisch indessen dürfte es schwierig sein, für immer den Handel mit Vögeln zu unterbinden, die so sehr die ausgesprochenen Lieblinge eines beträchtlichen Teils der Bevölkerung sind. Daher erscheinen jene Methoden zur Bekämpfung geeigneter, die den Handel gefahrlos machen, als solche, die ihn verhindern wollen. Eine streng wissenschaftliche Forschungsgrundlage steht allerdings für die Durchführung dieses Plans noch nicht zur Verfügung.“

Dieser Ansicht, die in kurzen Worten die Lage treffend wiedergibt, schließen wir uns an und wollen zeigen, welche Wege uns zur Bekämpfung der Krankheit im einzelnen als empfehlenswert erscheinen¹.

Die Bekämpfung der Psittacosis muß nach dem, was die vorstehenden Kapitel uns lehren, von folgenden Erkenntnissen ausgehen:

Die Psittacosis des Menschen in ihrer ausgeprägten, schweren Form ist eine *in allen Ländern seltene Zoonose*, die aber doch *in kurzen Abständen* bald da, bald dort sporadisch vorkommt und gelegentlich *größeren*, ja unter besonderen Umständen sogar *pandemischen Umfang* annehmen kann. Das *Virus*, über dessen Verbreitung im Reiche der Papageien wir nur sehr wenig wissen, kommt in menschenpathogener Form nur selten vor, erweist sich dann aber als so *infektiös* und so *bösartig*, daß es in diesen beiden Eigenschaften von wenigen anderen Viren erreicht wird. Die Krankheit tritt, von einem kranken Papagei als Infektionsquelle ausgehend, meist *familienweise* auf und befällt dabei bevorzugt die *Erwachsenen*, während Kinder nur selten und dann nur

¹ Ratschläge zur Bekämpfung der Psittacosis enthalten ferner eine in U. S. A. am 29. 10. 30 erlassene amtliche „Anweisung über Papageieneinfuhr“, ferner die Monographie von STURDEE und SCOTT in Appendix 5, S. 127, die Arbeit von SACQUÉPÉE und JAME und ein Bericht von HAMEL (2).

leicht erkranken; Todesfälle bei Kindern sind — ganz im Gegensatz zu der hohen Letalität der Erwachsenen — bisher noch nicht beobachtet worden. Trotz der Schwere des Krankheitsbildes reißt die Kette der Infektionen in den primär-infizierten menschlichen Opfern bereits ab, und *nur in seltenen Ausnahmen geht die Krankheit von diesen auf weitere Menschen über*; hierbei scheint besonders das *Pflegepersonal* gefährdet zu sein. Weitertragung der Infektion von einem *human*-infizierten Menschen auf weitere Menschen ist noch nicht beobachtet worden. Auch für das menschliche Auge *gesund erscheinende Tiere* können das Virus in sich bergen und menschliche Krankheiten von gleicher Schwere wie die erkennbar kranken Tiere auslösen. Besondere Gefahren bieten *frisch importierte Papageien*, gleichgültig zu welcher Gattung sie gehören. Die größten Gefahrenquellen sind in Zeiten epidemischer Häufung alle Arten von *Vogelhandlungen, -züchtereien und -ausstellungen*. Sie sind es, die die kranken oder infizierten Tiere in erster Hand aufnehmen und durch Weiterverkauf in den Verkehr bringen, in ihnen werden Papageien anderer Herkunft, zur Pflege anvertraute Tiere oder sogar andere Vogelarten von den kranken Papageien angesteckt, sie können durch Verschleppung des Virus aus den Käfigen der kranken Papageien auf Gegenstände der Außenwelt selbst den Käufern von Futter und Materialien die Infektion vermitteln und gefährden nicht nur die Kunden, sondern in gleichem Maße ihr eigenes Personal.

Die wichtigste unmittelbare Infektionsquelle ist das kranke Tier mit seinen Ausscheidungen. Mit der Innigkeit des Kontakts zwischen Mensch und Tier wächst die Gefahr der Ansteckung. Es ist aber erwiesen, daß *auch ohne direkten Kontakt*, schon durch kurzen Aufenthalt im Papageienzimmer oder durch indirekte Übertragung von infizierten Gegenständen aus, der Mensch erkranken kann. Daraus muß man schließen, daß das Virus auch in die *Luft* und auf die *Gegenstände der Außenwelt* übergehen und sich hier eine Zeitlang ansteckungsfähig halten kann, ja es kann, aus dem Papageienzimmer verschleppt, auch außerhalb desselben Infektionen hervorrufen. Über die *Dauer der Ansteckungsfähigkeit des Infektionsstoffes* in der Außenwelt und über seine *Widerstandsfähigkeit* gegen Schädlichkeiten und Desinfizientien ist wenig Näheres bekannt.

Der *Ausbruch der Krankheit bei Papageien* wird durch *Schäden allgemeiner Art*, besonders Kälteschäden, Unsauberkeit und Überfüllung der Käfige, Futterschäden sehr begünstigt, doch sprechen manche natürliche Beobachtungen und die erfolgreichen experimentellen Kontaktversuche dafür, daß es dieser Schäden zur Infektion nicht notwendig bedarf. Die Erkennung *beginnender Erkrankung* ist bei den Tieren schwierig, da ausgesprochene Krankheitssymptome noch fehlen; verursachen solche Tiere eine Infektion, dann ist die Entscheidung unsicher, ob schon das *Inkubationsstadium als infektiös* angesehen werden muß oder ob bereits das Frühstadium der Krankheit vorlag. Die Tiere können die *Krankheit auch überstehen* und eine bisher unbekannte Zeit, jedenfalls über Monate hinaus, als *Virusträger* noch infektiös bleiben. Das Bild der Krankheit ist nicht charakteristisch genug, um die echte Psittacosis sicher von anderen Krankheiten der Papageien unterscheiden zu können. Auch nach dem Tode oder der Tötung der Tiere kann aus den makroskopischen und mikroskopischen Organuntersuchungen eine sichere Diagnose bisher nicht gestellt werden.

Über die *Natur des Virus* lassen sich zur Zeit nur Vermutungen aufstellen. Fest steht, daß der NOCARDsche Bacillus nicht der Erreger der menschlichen

Psittacosis ist. Im übrigen ist über den Erreger, seine Gestalt, seine Züchtbarkeit und Wuchsformen, seine biochemischen Fähigkeiten, seine Widerstandsfähigkeit, Pathogenität und sein antigenes Verhalten Sicheres bisher nicht bekannt, insbesondere sind die experimentellen Forschungsergebnisse über den Erreger für die *Bekämpfung der Seuche* bisher praktisch kaum verwertbar.

Die Psittacosis ist eine seltene, aber für den Menschen sehr gefährliche Krankheit. Ihre Verhütung muß auf jede Weise angestrebt werden, und ihr Auftreten erfordert sofortiges und energisches Eingreifen der Gesundheitsbehörden. So groß aber die Gefahr namentlich bei ihrem gehäuften Auftreten ist, so gering ist sie, wie darüber nicht übersehen werden darf, in epidemiefreien Zeiten. Papageien sind gelehrige und schöne Tiere, die in vielen Ländern sich größter Beliebtheit bei der Bevölkerung erfreuen. Der Handel mit Papageien nimmt eine wichtige Stellung in der Wirtschaft dieser Länder ein, und die Züchtung der Wellensittiche in verschiedenen Ländern ist in den letzten Jahren eine Erwerbsquelle für viele Private geworden. Auch diese Interessen erheischen bei der Bekämpfung der Krankheit ihre Berücksichtigung.

Soweit wir uns ein ausreichendes Urteil darüber bilden können, sind zeitweise, wie z. B. jetzt nach dem Abklingen der letzten Pandemie, die Länder der Welt im ganzen frei von menschlicher Psittacosis. Eine auf den Lehren der vergangenen Epidemie sich aufbauende Bekämpfung der Krankheit besteht daher in erster Linie in Maßregeln zu dem Zwecke, *die in den Handel kommenden Papageien psittakosefrei zu halten*. Zweite Aufgabe ist es, diejenigen Vorkehrungen zu treffen, die *bei etwaigem erneutem Auftreten von Psittacosis ein sofortiges und erfolgreiches Eingreifen der Behörden ermöglichen* und die Ausbreitung der Krankheit nach Möglichkeit verhindern.

Um die in psittakosefreien Zeiten in den Handel kommenden Papageien psittakosefrei zu halten, müssen die den Ausbruch der Krankheit fördernden, bekannten *Transportschäden möglichst vermieden* werden. Diesem Zwecke dienen Vorschriften über den Bau (Material, Größe, Einrichtung) der Käfige, Beschränkung der Tierzahl in den einzelnen Käfigen und der Gesamtzahl der Schiffsloadungen, Getrennthalten oder Zusammensetzen der Geschlechter je nach der Gattung der Tiere, Schutz gegen Temperaturunbilden, besonders gegen Kälte, Beschränkung der Einfuhr auf gewisse klimatisch geeignete Monate, Reinigung der Käfige, Regelung der Fütterung, Auswahl des Futters, Berücksichtigung des Wasserbedarfs, Bestellung von Vogelpflegern, die den Transport begleiten müssen, Isolierung kranker und krankheitsverdächtiger Tiere, möglichste Vermeidung von Umladungen (direkte Dampfer vom Exportland zum Bestimmungshafen), geeignete Unterbringung und Versorgung nach Ankunft im Bestimmungshafen. Um die Einhaltung der Vorschriften überwachen zu können, sollten die Häfen, in denen die Einfuhr von Papageien gestattet wird, einzeln namhaft gemacht und ihre Kontrollbehörden mit besonderen Anweisungen versehen werden. Dazu gehört, daß in besonderen Fällen für nicht einwandfreie Transporte eine Quarantäne verlangt werden kann, bei der jedoch (s. unten) bestimmte Vorsichtsmaßregeln angewandt werden müssen. Die Kontrolle darf sich außerdem nicht nur auf die angemeldeten Tiertransporte erstrecken, sondern

muß auch die vom Schiffspersonal und von Passagieren mitgeführten Tiere erfassen.

Diese Maßnahmen können jedoch nur befriedigenden Erfolg haben, wenn sie durch eine *Kontrolle des Papageienhandels im Innern der Länder* ergänzt werden. Bei dem regen Austausch der Tiere unter den Vogelgroßhändlern aller Länder kommen auch auf dem *Binnenwege* viele Tiere über die Landesgrenzen. Es ist daher unerlässlich, daß auch die *Vogelhandlungen* einer Aufsicht unterliegen. Bei dieser Gelegenheit sollten auch allgemeine hygienische Vorschriften aufgestellt werden, nach denen die Vögel in den Vogelhandlungen gehalten werden müssen. Ein besonderes Augenmerk muß dem nicht konzessionierten, „*wilden*“ *Papageienhandel* zugewandt werden mit dem Ziele, den wilden Handel gänzlich zu verbieten. Nachdem in vielen Ländern auch *private Züchtereien* von Wellensittichen eingerichtet sind, müssen auch diese, sofern sie sich am Handel beteiligen, in das Kontrollsystem mit einbezogen werden. Die Abgabe oder der Verkauf *kranker* Papageien muß in jedem Falle als Fahrlässigkeit beurteilt und unter Strafe gestellt werden.

Zu den Aufgaben der epidemiefreien Zeit gehört es im besonderen, diejenigen gesetzlichen Maßnahmen vorzubereiten, deren Durchführung im Falle des Auftauchens der Psittacosis geboten ist. Bei der letzten Pandemie hat es sich als ein schwerer Nachteil erwiesen, daß die Behörden zum Eingreifen keine *ausreichende gesetzliche Handhabe* im Seuchengesetz hatten¹. Um die Unterdrückung der Krankheit erfolgreich aufnehmen zu können, muß sie als *anzeigepflichtig* erklärt werden. Da die Diagnose erfahrungsgemäß besondere Schwierigkeiten bereitet, wäre auch der Verdacht meldepflichtig zu machen und die Vorschrift vielleicht in der Weise zu fassen, daß Krankheiten, „die epidemiologisch den Verdacht erwecken, mit kranken Papageien im Zusammenhang zu stehen, und die klinisch nach dem Krankheitsbilde Psittacosis sein könnten“, als Psittakoseverdacht, gegebenenfalls als Psittacosis gemeldet werden müssen. Ein besonderer Gewinn der Aufnahme der Psittacosis unter die meldepflichtigen Krankheiten würde darin liegen, daß auf diese Weise die *Erinnerung an die Krankheit dauernd wach gehalten* werden würde. Bisher war es stets so, daß die Krankheit und das Krankheitsbild nach jedesmaligem Ausbruch in kürzester Zeit aus dem Gedächtnis der Öffentlichkeit und der Ärzte wieder verschwand, und die Folge davon war, daß die Krankheit bei erneutem Auftreten überhaupt nicht erkannt oder lange Zeit verkannt wurde und daß dadurch viele kostbare Zeit für ihre Eindämmung verloren ging.

¹ In Deutschland erfolgte das Verbot der Einfuhr zunächst als „viehseuchenpolizeiliche Anordnung“ auf Grund des § 7 des Viehseuchengesetzes vom 26. Juni 1909 (R. G. Bl. S. 519), d. h. nur mit der Begründung des notwendigen Schutzes des *heimischen Geflügels* gegen Ansteckung durch Papageien. Später wurde erwogen, ob nicht das Vereinszollgesetz vom 1. Juli 1869 im Bundesblatt des Norddeutschen Bundes eine Möglichkeit zu jederzeitigem Verbot der Einfuhr von Papageien und Sittichen bietet. Das Gesetz lautet im

§ 1. Alle Erzeugnisse der Natur, wie des Kunst- und Gewerbefleißes dürfen im ganzen Umfang des Vereinsgebietes eingeführt, ausgeführt und durchgeführt werden.

§ 2. Ausnahmen hiervon (§ 1) können zeitweise für einzelne Gegenstände beim Eintritt außerordentlicher Umstände oder zur Abwehr gefährlicher ansteckender Krankheiten (Art. 4 Abs. 2 bis einschließlich 5 des Vertrages vom 8. Juli 1867) oder aus sonstigen gesundheits- oder sicherheitspolizeilichen Rücksichten für den ganzen Umfang oder einen Teil des Vereinsgebietes angeordnet werden.

SACQUÉPÉE und JAME erwägen auch eine *Anzeigepflicht für psittakosekranke Papageien*. Diese Maßnahme dürfte sich nicht empfehlen, da nach dem heutigen Stande des Wissens das Vorliegen von Psittacosis beim Papageien in der Regel nur durch die menschliche Erkrankung sichergestellt werden kann. Diese Tiere werden durch die Meldung der menschlichen Fälle erfaßt. In allen anderen Fällen ist die Unsicherheit in der Diagnose zu groß, so daß — wie auch SACQUÉPÉE und JAME annehmen — viele Unzuträglichkeiten entstehen würden.

Aus der Anzeigepflicht ließe sich weiterhin eine Handhabe ableiten, besondere Gefahrenquellen, wie etwa eine *infizierte Vogelhandlung oder -züchterei polizeilich zu schließen* und bestimmte *Vorschriften für Desinfektion und Vernichtung tierischer Kadaver* in Psittakoseherden (Familien, Vogelhandlungen, Schiffsräumen, Beobachtungsstationen u. s. f.) zu erlassen.

Des weiteren müssen die Landesregierungen oder bestimmte Ministerien (in Preußen etwa das Volkswohlfahrtsministerium im Benehmen mit dem Innen- und Landwirtschaftsministerium) ermächtigt werden, bei drohender Gefahr eine *Einfuhrsperr*e auszusprechen. Während in psittakosefreien Zeiten eine *Quarantäne* unter bestimmten Vorsichtsmaßregeln gegebenenfalls einen guten Zweck erfüllt, ist dieser Weg, wie ELKELES (1) schon im Beginn der Epidemie betont hat, *nach Ausbruch der Psittacosis nicht mehr gangbar*. Nach den traurigen Erfahrungen, die mit einer solchen Quarantänestation in Hamburg gemacht wurden, bedarf es eigentlich kaum mehr eines Wortes der Begründung.

Das Anfang des Jahres 1930 für Deutschland ergangene Papageieneinfuhrverbot wurde in Hamburg mit der Milderung durchgeführt, daß die zur Zeit des Verbotes schon auf dem Transport befindlichen Papageien in einer Quarantänestation untergebracht wurden. Auf dieser Station infizierten sich zunächst ein Tierarzt, ein veterinärärztlicher Laboratoriumsgehilfe und ein Hilfsarbeiter; letzterer starb. Danach infizierten sich zwei Tierärzte, zwei Ärzte, die sich zu bakteriologischen Untersuchungen in die Quarantänestation begeben hatten, und ein neben der Station wohnender Mann; dieser und ein Arzt starben (ADAMY).

Man kann die Gefahr der Infektion auf der Quarantänestation zwar dadurch zu mindern suchen, daß alle dort tätigen Personen sich den Schutzmaßnahmen unterwerfen, die für das experimentelle Arbeiten mit Psittacosis im *Laboratorium* erforderlich sind (ELKELES s. unten). Aber einmal bleibt es eine offene Frage, ob bei wochenlangem Arbeiten und bei der Schwierigkeit, gröbere und körperlich anstrengende Arbeiten mit Kopfmaske auszuführen, sich nicht bald eine gewisse Nachlässigkeit einstellen würde, zum anderen haben die in Kap. V, S. 562 erwähnten und weiter unten näher beschriebenen Hausinfektionen im Hygienic Laboratory, U. S. Public Health Service bewiesen, daß das Virus trotz großer Vorsicht aus den Papageienräumen verschleppt werden kann und außerhalb Infektionen verursachen kann. Es kommt hinzu, daß auf der Quarantänestation gesunde Tiere der Ansteckung durch kranke ausgesetzt werden, daß die Psittacosis oft nicht zu erkennen ist oder übersehen wird, daß sie namentlich in leichten Fällen nicht sicher von anderen Transportschäden unterschieden werden kann, daß die die Krankheit überstehenden Tiere Virusträger bleiben können, daß gesunde Tiere aus zugesetzten gesunden Transporten zu Virusträgern werden können, ohne zu erkranken u. s. f. Aus alledem ergibt sich, daß *nach Ausbruch der Psittacosis die Einrichtung von Quarantänestationen nicht nur zwecklos, sondern ein Fehler* ist. Als wirksame Maßnahme kommt *nur die Einfuhrsperr*e in Betracht. Damit sie aber im Bedarfsfalle ausgesprochen werden kann, müssen in den meisten Ländern erst im Gesetze die Unterlagen geschaffen werden, an denen es bisher fehlt.

Hierbei, wie in vielen anderen Einzelheiten des Bekämpfungsplanes, macht sich das Bedürfnis nach *internationaler Zusammenarbeit* sehr fühlbar. Wenn beispielsweise die Einfuhrsperre in einzelnen Ländern ausgesprochen wird, so richtet sich — worauf SACQUÉPÉE und JAME aufmerksam machen — der ganze Zustrom von frisch importierten und auf dem Transport befindlichen Papageien nach den der Einfuhr noch offenen Ländern und bringt diese in eine erhöhte Gefahr. Dies läßt sich nur vermeiden, wenn durch internationale Vereinbarungen die Sperre *gleichzeitig* ausgesprochen wird. Zu den internationalen Vereinbarungen gehört ferner, daß die Länder sich *gegenseitig zur Meldung von Psittacosisfällen verpflichten*. Es hat sich gezeigt, daß eine entsprechende Notiz, wie sie bei der letzten argentinischen Epidemie in an sich dankenswerter Weise in den Wochenberichten der Hygienesektion des Völkerbundes (Weekly epidemiological records) erschienen ist, doch nicht ausreicht, um die anderen Völker auf die drohende Gefahr aufmerksam zu machen und zum Handeln zu veranlassen.

Weiterhin wäre es unseres Erachtens sehr erwünscht, wenn die Länder sich nicht nur durch eine Einfuhrsperre selber schützten, sondern sich auch verpflichteten, im Falle einer Epidemie zum Schutze der Anderen ein *Ausfuhrverbot* für Papageien auszusprechen.

Bei den Maßnahmen im Innern erscheint es unentbehrlich, daß für das *experimentelle Arbeiten mit Psittacosis* besondere Bestimmungen erlassen werden. ELKELES hat in seinem Vortrage in der Berliner mikrobiologischen Gesellschaft als erster auf die besonderen Gefahren aufmerksam gemacht, die beim Arbeiten mit psittakosekranken *Papageien* bestehen. Er hatte nach seinen persönlichen Informationen Grund zu der Annahme, daß mancherorts ohne alle besonderen Vorsichtsmaßregeln experimentiert würde, und sagte voraus, daß mit großer Wahrscheinlichkeit sehr bald Laboratoriumsinfektionen bekannt werden würden. Diese Voraussage hat sich leider sehr bald erfüllt. Die Gefährlichkeit des Psittakosexperiments ergibt sich zwingend nicht nur aus den epidemiologischen Tatsachen, sondern im besonderen daraus, daß selbst an Stellen, wo im Bewußtsein der Gefahr mit großer Vorsicht gearbeitet worden ist, Infektionen eingetreten sind. Folgende *Laboratoriumsinfektionen* sind im Schrifttum bekannt gegeben worden oder uns in anderer Weise zur Kenntnis gekommen.

Amerika. Nach einer Zusammenfassung von ARMSTRONG ereigneten sich 16 Infektionen mit 2 Todesfällen. Die Einzelheiten sind von MCCOY dargestellt worden. Die Infektionen traten zum größten Teil in einem der drei Hauptlaboratoriumsgebäude des Hygienic Laboratory, United States Public Health Service auf und fielen in die Zeit vom 25. 1. bis 15. 3. 1930. In diesem Gebäude, in dem auch die Psittacosisarbeiten ausgeführt wurden, sind 54 Personen = 44% des Gesamtpersonals beschäftigt. 11 von ihnen = 20% erkrankten. Von dem Personal der anderen Häuser, das zwar freien Zutritt zu diesem Hause hat, aber nicht oft und nur kurz dorthin kommt, erkrankte niemand. Mit den Psittakosearbeiten direkt hatten im ganzen nur 5 Personen zu tun; 3 davon hantierten mit kranken Papageien, von diesen bekamen zwei die Krankheit; 2 von den genannten 5 bekamen nur mit Kulturen zu tun, einer davon erkrankte, doch ist es keineswegs gewiß, daß er durch diese Kulturen infiziert wurde. Die anderen 8 Erkrankten hatten keinen Zutritt zu den Räumen, in denen mit Psittakosevirus gearbeitet wurde, und waren an den experimentellen Arbeiten über Psittacosis unbeteiligt. Eine Ansteckung von Mensch zu Mensch kommt nicht in Frage, und es konnte keine Erklärung für das Entstehen ihrer Infektion gefunden werden. Die ersten Symptome traten jeweils am 25. 1., 6., 15. und 28. 2., 10., 11., 12., 13., 14. und 15. 3. auf. Nach MCCOY muß hier bei der Mehrzahl (9 von 11) eine Infektion ohne direkten Kontakt mit den Tieren angenommen werden. Vielleicht sind die Infektionen durch Verbringung

von Tierleichen und Laboratoriumsgeräten aus den Experimentierräumen in allgemein zugängliche Laboratoriumsräume oder Reinigungsküchen, vielleicht auch durch Staubinfektion entstanden.

Außer diesen 11 Fällen ereigneten sich noch 5 andere Laboratoriumsinfektionen in Amerika. Unter den der Krankheit Erlegenen befindet sich auch der vortreffliche Forscher W. ROYAL STOKES, der Direktor des Municipal Bureau of Bacteriology in Baltimore.

England. BEDSON und WESTERN berichten bei STURDEE und SCOTT, S. 70, daß ihr Gehilfe sich 3 Monate nach Beginn der Psittakosearbeit, obwohl weitgehende Vorsichtsmaßregeln angewandt wurden, infizierte und eine leichte, aber klinisch einwandfreie Psittacosis durchmachte. Seitdem haben sie im Tierraum ganz ohne Assistenz gearbeitet. Von einem zweiten Fall, der einen Bakteriologen betraf, berichtet BUCHANAN (2).

Frankreich. Nach ROUBAKINE ereigneten sich 9 Laboratoriumsinfektionen. Weitere Einzelheiten haben wir nicht in Erfahrung bringen können.

Deutschland. Die auf der Quarantänestation in Hamburg infizierten 8 Personen (s. S. 626) haben sich nach den Mitteilungen von ADAMY fast sämtlich beim Untersuchen und Sezieren von Papageien oder bei experimentellen Arbeiten angesteckt. Unter den Erkrankten befinden sich 2 Ärzte, von denen einer starb, und 3 Tierärzte. Außer diesen Fällen ist uns noch die beim Arbeiten mit Psittakosetieren erfolgte Infektion eines Laboratoriumsgehilfen in einem Berliner und eines Oberpräparators in einem Rostocker Institut bekannt geworden. Wir halten es für wahrscheinlich, daß noch weitere, nicht zur allgemeinen Kenntnis gelangte Laboratoriumsinfektionen vorgekommen sind.

Nach diesen traurigen Erfahrungen kann es keinem Zweifel unterliegen, daß zum mindesten für solche experimentellen Arbeiten mit Psittacosis, die an *Papageien oder anderen Vögeln* vorgenommen werden, besondere Vorsichtsmaßregeln angeordnet werden müssen etwa in der Art, wie sie ausführlich von ELKELES beschrieben worden sind und wie sie auch in anderen Ländern als notwendig bezeichnet worden sind (BEDSON und WESTERN, ARMSTRONG). Folgende Vorsichtsmaßregeln können empfohlen werden:

Das an den Arbeiten beteiligte Personal soll auf eine Mindestzahl besonders vertrauenswürdiger Personen beschränkt werden. Für die Arbeiten sind zwei aneinander grenzende Räume erforderlich, die am besten an einer entlegenen Stelle des Instituts liegen. In dem einen Raum sind die Tiere untergebracht und findet alles Arbeiten mit lebenden Tieren statt. In dem zweiten Raume werden die Sektionen und kulturellen Untersuchungen ausgeführt. Der Zugang zu dem Tierraum soll eine Doppeltür besitzen. Vor dem Betreten des Tierraumes muß eine auch die Schultern bedeckende Kopfmaske mit keimdichtem Luftfilter (z. B. Degeamaske der Auer-Gesellschaft Berlin O 17) übergezogen werden. Im Tierraum selbst befindet sich die über die Laboratoriumskleidung zu ziehende Schutzkleidung. Über die Hände sollen zum Halten der Tiere schnell durch Abwaschen desinfizierbare, feste Lederhandschuhe gezogen werden, das Desinfizieren muß zwischen der Berührung zweier Tiere erfolgen, damit Virus nicht von Tier zu Tier übertragen werden kann. Im übrigen können Gummihandschuhe über den Händen getragen werden. Die Tiere befinden sich in Glaskäfigen mit engmaschigem Drahtdeckel, in deren Innern eine Sitzstange (auf 2 Pflöcken stehend), ein Futter- und ein Wassernapf sich befinden. Zum Schutze gegen Verstäubung des Virus in die Luft sollen Mulltücher über die Drahtdeckel gelegt und von Zeit zu Zeit mit Kresolseifenlösung desinfiziert werden. Fließendes Wasser und Desinfektionslösungen sind in dem Raume nötig, auch ein Eimer mit Desinfektionslösung zur Aufnahme der gebrauchten Überkittel. Vor dem Verlassen des Raumes werden die Überkittel abgelegt. Bei Rückkehr in den Arbeitsraum werden die Schuhsohlen auf einer vor der Tür liegenden mit Sublimat getränkten Matte gründlich abgestreift. Danach wird die Maske abgenommen, wobei das Innere nach außen kommt und bis zur nächsten Benutzung bleiben muß. Die aus dem Tierraum zu entfernenden Leichen werden in Sublimattücher gehüllt. Vor der Sektion im Arbeitsraum werden die aufgespannten Tiere mit Sublimatspiritus betropft, um das Auffliegen der feinsten Flaumfedern zu verhüten.

Beim Besichtigen und Abholen verdächtiger Tiere aus Haushaltungen und dergleichen muß die Schutzmaske übergezogen werden.

Zu den erforderlichen Maßnahmen gehört schließlich noch die *Warnung der Bevölkerung* und ihre *Aufklärung* über die Gefahren der Papageienhaltung. Durch öffentlichen Aushang in den Vogelhandlungen oder Verabfolgung einer kurzen aufklärenden Schrift könnten dem Publikum Winke für die Haltung und Pflege von Papageien gegeben werden, die die Gefahren nach Möglichkeit mindern: wie richtige Beschaffenheit der Käfige, Wahl des Futters, Pflege der Tiere, Reinigung der Käfige, Verhalten beim Zukauf frischer Tiere, persönlicher Umgang mit den Tieren, vor allem das Verhalten bei Erkrankung der Tiere u. s. f.

Auch der *Presse* wird sich die Ärzteschaft mit Erfolg bedienen können. Schon in Kapitel II, S. 546, wurde anerkennend hervorgehoben, daß bei der letzten Epidemie die Presse an der rechtzeitigen Erkennung der Krankheit und der Verhütung weiterer Fälle einen wesentlichen Anteil gehabt hat. Wir finden uns darin in voller Übereinstimmung mit ARMSTRONG, der es als sicher bezeichnet, daß beim letzten Psittacosisausbruch ohne die Mitarbeit der Presse viele Fälle der richtigen Erkennung entgangen wären. Im übrigen kann man gleiches auch schon für frühere Psittacosisausbrüche — z. B. 1898 in Berlin — feststellen.

Daß aber auch bei der Presse nicht anders wie beim großen Publikum die Erinnerung an die Papageienkrank-

heit und die drohenden Gefahren mit auffallender Schnelligkeit wieder verblaßt, wird durch nichts besser illustriert als dadurch: daß eine der größten deutschen Tageszeitungen, die sich an der Schilderung der Gefahren des nahen Kontakts mit Papageien im Januar und Februar 1930 aufs eifrigste beteiligt hatte, Ende März, wenige Wochen nach dem letzten Berliner Psittacosisfall, in ihrer illustrierten Beilage das in Abb. 28 wiedergegebene Titelbild brachte, auf dem das eben noch so geschmähte Küssenlassen durch Papageien bereits wieder als harmloses Spiel erscheint.

Unsere Aufgabe muß es sein, die Erinnerung an die Psittacosis wach zu halten, damit die Bevölkerung sich der bestehenden Gefahren bewußt bleibt, damit die Ärzte die Krankheit wiedervorkommenden Falles schneller erkennen und damit jedenfalls ein *epidemischer* Ausbruch kommenden Geschlechtern erspart bleibt. Ein Blick auf Abb. 1 zeigt, daß das dem Psittakoseausbruch



Abb. 28.

des Jahres 1892 folgende Jahrzehnt mit fortgesetzten Wiederholungen der Krankheit ausgefüllt war. Nach dem letzten, noch viel umfangreicheren Ausbruch besteht die gleiche Gefahr in entsprechend erhöhtem Maße. Daher



Abb. 29. Verteilung der Psittacosisfälle auf Mitteleuropa. ● Sichere Fälle, ○ Verdachtsfälle.

werden unsere Bekämpfungsmaßnahmen auf eine harte Probe gestellt werden und diese Probe nur bestehen können, wenn sie ausreichend sein werden und wenn ihre Befolgung sorgfältig überwacht werden wird.

Literatur.

- ADAMY, G. (1): Klinische Erfahrungen über die Papageienkrankheit. Dtsch. med. Wschr. **1930**, 217.
- (2) Klinische Studie über die Psittakose. Dtsch. Arch. klin. Med. **169**, 301—336 (1930).
- AJETTO e PARASCANDOLO: Della psittacosi; studi ed esperimenti. Arch. de Parasitol. Paris **1902**, 294—395.
- ALABERN: Medidas que deben tomarse en la importacion de ciertas aves; profilaxis de la psittacosis. Gaz. méd. Catalana **22**, 13—15. Barcelona 1899. Actas Mem. Congr. internat. Hig. y Demogr. **1898 II**. Madrid 1900.
- ALLARD: Ärztl. Verein Hamburg, Sitzg 7. I. 1930. Dtsch. med. Wschr. **1930 I**, 249.
- ARMSTRONG, CH.: Psittacosis: Epidemiological considerations with reference to the 1929—30 outbreak in the United States. Publ. Health Rep. **45**, 2013—2023 (1930).
- G. W. MC COY and SARA E. BRANHAM: Filterability of the infective agent of psittacosis in birds. Publ. Health Rep. **45**, 725—726.
- AUFRECHT: Die Lungenentzündungen. NOTHNAGELS spezielle Pathologie und Therapie, Bd. 14, 2. Teil, S. 210 u. 215. 1897.
- BACHEM, SELTER u. FINKLER: Die von Zülpich im Sommer 1909 ausgehende Epidemie von Lungenerkrankungen und der heutige Stand der Psittacosisfrage. Klin. Jb. **23**, 539 (1910).
- BADGER, L. F.: Psittacosis outbreak in a department store. Publ. Health Rep. **45**, 1403 bis 1409 (1930).
- BAINBRIDGE: Paratyphoid Fever and Meat-Poisoning. Lancet **1912**, 705—709.
- BANTI: Psittacosi. Anat. Pat. Milano **1907**, 149—150.
- BARROS, E. (1): Epidemia de Psitacosis. El Dia Medico **1929**, 140, 143, 152—154.
- (2): La psitacosis en la República Argentina. El Dia Medico **1929**, 389—393, 407—413; Rev. Asoc. méd. argent. **43**, 1—48 (1930).
- (3): La psitacosis en la República Argentina. Rev. Asoc. méd. argent. **43**, No 289/290 (1930). „Las Ciencias“, Buffarini, Buenos Aires, 1930.
- (4): Psittakose. Rev. Amér. Méd. et Chir. Paris **1930**.
- BECK, W.: Die Papageienkrankheit (Psittacosis). Ther. Gegenw., März **1930**, 122.
- BEDDOES, T. P.: Psittacosis. J. trop. Med. **17**, 33 (1914).
- BEDSON, S. P. and J. O. W. BLAND: Complement-fixation with filterable viruses and their antisera. Brit. J. exper. Path. **10**, 393—404 (1929).
- and G. T. WESTERN: Psittacosis. Brit. med. J. **1930**, 882.
- — and S. LEVY SIMPSON (1): Observations on the aetiology of psittacosis. Lancet **1930 I**, 235—236.
- — — (2): Observations on the aetiology of psittacosis. Lancet **1930**, 235.
- — — (3): Further observations on the aetiology of psittacosis. Lancet **1930 I**, 345—346.
- Berliner Medizinische Gesellschaft, Sitzgsber. 15. Jan. 1930. Dtsch. med. Wschr. **1930**, 293; Med. Klin. **1930**, 183.
- Berliner mikrobiologische Gesellschaft, Sitzg 13. Jan. 1930. Zbl. Bakter. I Ref. **97**, 236 (1930).
- Sitzg 24. März 1930. Zbl. Bakter. I Ref. **97**, 574 (1930).
- BERMANN, G.: Die Psittakoseepidemie in Argentinien. Rev. méd. germ.-ibero-amer. **3**, 239—243 (1930).
- (2): Die Psittakoseepidemie in der Republik Argentinien. Med. Welt **1930**, 178.
- BESSON, A.: Le bacille de la psittacose. Technique microbiologique. Paris 1924.
- BLANQUINQUE: (1): Note sur le diagnostic de la psittacose. Gaz. méd. **1897**, 109; Rev. gén. Clin. et Théor. **11**, 98—100 (1897).
- (2): Differentiation du bacille d'Eberth et du bacille de la psittacose. Bull. Acad. Méd., Sitzg 20. Febr. 1897.
- BÖHME: Weiterer Beitrag zur Charakterisierung der Hogcholera-(Paratyphus-)Gruppe. Z. Hyg. **52**, 97—110 (1906).
- BOGGS, OSLER u. MC CRAËS: Modern Med. Lond. **2**, 211 (1926).
- BORTZ, E. L. and BRADFORD GREEN: Psittacosis. J. amer. med Assoc. **95**, 400—404 (1930).

- BRANHAM, SARA E., G. W. MCCOY and CH. ARMSTRONG: Bacillus psittacosis Nocard 1893. Failure to find it in the 1929—30 epidemic in the United States. Publ. Health Rep. **45**, 2153—2160 (1930).
- BREHM: Tierleben. Bibliographisches Institut, Leipzig—Wien 1902.
- BREUSCH, E.: Beiträge zur Blutmorphologie des Huhnes. Z. Infkrkh. Haustiere **33**, 219 bis 238 (1928).
- BRINKMANN, J.: Die Glauchauer Psittakoseendemie. Klin. Wschr. **1930**, 1430. (Sitzgsber.)
- BRUGSCH: Psittacosis. EULENBURGS Real-Encyklopädie, Bd. 12, S. 168. 1912.
- BRUSASCO: La psittacosi (septicemia dei papagalli). Giorn. Soc. Acad. veter. Turin **1899**, 343—441.
- BUCHANAN, G. S. (1): Transmission de la psittacose de l'homme à l'homme. Bull. Office internat. Hyg. publ. **22**, 1157 (1930).
- (2): Bericht auf der Maisitzung 1931 des Office International d'Hygiène Publique.
- CAMP, O. DE LA: Pneumoparatyphus und Psittakose. KRAUS-BRUGSCH, Spezielle Pathologie und Therapie, Bd. 3, S. 237. 1924.
- CARLEBACH, ST. u. W. MARKOWICZ: Über Psittacosis. Dtsch. med. Wschr. **1930**, 1042.
- CARNOT, P.: Zit. nach SACQUÉPÉE und FERRABOUC. J. des Prat. **1930**, 22.
- CARTAY: Les perruches infectieuses. La Nature, Paris **1892**, 310.
- CATASTINI: Contributo allo studio del bac. psittacose (Nocard) in rap. al gruppo dei bac. coli e bac. typh. Clin. veter. Milano **1898**.
- CHABROL, ETIENNE, KRAINIK, CHARCELLAY et WAITZ: Une épidémie familiale de psittacose. Bull. Soc. méd. Hôp. Paris, III. s. **46**, 641—643 (1930).
- CHANTEMESSE et WIDAL: Recherches sur le bacille typhique et l'étiologie de la fièvre typhoïde. Arch. Physiol. norm. et path. III, s. **9**, 217 (1887).
- CHISHOLM, A. R.: Report of an outbreak of Psittacosis in Canada. Canad. Publ. Health J. **21**, 320—324 (1930).
- CLEMENTI: Papageienkrankheit (Psittakosis). Dtsch. tierärztl. Wschr. **1930**, 40.
- MC CLINTOCK, A. T. (1): Report of a bacteriol. study. Pennsylvania med. J. **1918/19**, 145—160.
- (2): Pleomorphism in bacterial protoplasm: A study in psittacosis. Publication No. 1 of MC CLINTOCK Foundation, Bd. 1. 1925.
- COLES, A. C.: Micro-organisms in psittacosis. Brit. med. J. **1930**, 719; Lancet **1930**, 1011—12.
- MC COY, G. W.: Accidental psittacosis infection among the personnel of the Hygienic Laboratory. Publ. Health Rep. **45**, 843—845 (1930).
- CUMMING, H. S. (1): La psittacose aux États-Unis. Office internat. Hyg. publ. Bull. mens. **12**, 1163 (1930).
- (2): Bericht auf der Maisitzung 1931 des Office International d'Hygiène Publique.
- DEBOVE: De la maladie des perroquets et de la psittacose humaine. Gaz. Hôp. **69**, 110 (1896).
- DELAMARRE et DESCAZALS: Relation d'une épidémie de Psittacose. Gaz. Hôp. **69**, 925—927, 937—938. 13. u. 15. Aug. 1896.
- DESCAZALS: La psittacose. Gaz. Hôp. **69**, 1093 (1896).
- Deutsches Reich: Erlaß des Reichsministers der Finanzen über die Einfuhr und Durchfuhr von dressierten Papageien vom 20. März 1930 (Reichszollbl. S. 150) Reichsgesdh.bl. **5**, 418 (1930).
- DIEULAFOY: Psittakose. Manuel de Path. Int. **4**, 450 (1918).
- DOERR, R.: Herpes und Encephalitis. 11. Tagg dtsch. Ver.igg. Mikrobiol. Frankfurt 1925. Zbl. Bakter. I. Orig. **97**, 76—94* (1925).
- DOPTER et SACQUÉPÉE: Bactériologie, p. 520. 1921.
- DRBOHLAV, JAROSLAV: Psittakosa — papousci nemoc. Prakticky Lekar, **1930**, 87.
- DREVES: Zur Ätiologie des Paratyphus B. Z. Med.beamte **21**, 301 (1908).
- DUBIEF: Conseil Hyg. publ. Seine, 23. März **1893**, Annexe A, 7.
- DUJARDIN-BEAUMETZ (1): Enquête sur des cas de pneumonie infectieuse paraissant avoir été occasionnés par des perruches. Bull. Conseil. Hyg. publ. salubrité Départ. Seine, Sitzg 1. April 1892.
- (2): Rapport sur deux épidémies locales semblent avoir été déterminées par des perruches. Bull. Conseil. Hyg. Seine, Sitzg 14. April 1893.

- DUJARDIN-BEAUMETZ, DUBIEF et NOCARD: Rapport général du Conseil d'Hygiène publique, p. 275. 1890—94.
- DUPREY: Psittacose. Paris 1897.
- DUPUY (1): De la psittacose au point de vue bactériologique. Revue générale. Progrès méd. Paris 1897.
- (2): De la psittacose au point de vue épidémiologique; relation de deux cas nouveaux observés à St.-Denis. Progrès méd. Paris 1897, 285.
- DURANTE: La psittacosi. Riforma med. 2, 841—843 (1897).
- DURHAM: J. of Path. 1896, 35.
- EBERTH: Zur Kenntnis der Mykosen bei Tieren. Virchows Arch. 80, 311 (1880).
- ECKERSDORFF: Kasuistische Beiträge zum Vorkommen von Bacillen der Paratyphus- (Hogcholera-)Gruppe. Arb. Staatsinst. exper. Ther. Frankf. 1908.
- EHRMANN, R.: Die Papageienkrankheit in Berlin. Med. Welt 1930, 56.
- EIGLER, G.: (1): 11. Tagg nordwestdtsh. Ges. inn. Med., 30. u. 31. Jan. 1930. Zbl. inn. Med.
- (2): Über die Ergebnisse diagnostischer und experimentell-bakteriologischer Studien zur Ätiologie der Papageienkrankheit (Psittakose) des Menschen. Zbl. Bakter. I Orig. 119, 406—426 (1931).
- ELKELES, G. (1): Vorläufige Mitteilungen über die sog. Papageienkrankheit. Vortr. Berl. mikrobiol. Ges., 13. Jan. 1930. Zbl. Bakter. Ref. 97, 236 (1930).
- (2): Diskussionsrede Sitzg Berl. med. Ges., 15. Jan. 1930. Med. Klin. 26, H. 5, 183 (1930).
- (3): Über die Berliner Fälle von Papageienkrankheit und den derzeitigen Stand der Psittacosisforschung. Münch. med. Wschr. 1930, 139.
- (4): Zur Ätiologie der Psittacosis. Dtsch. med. Wschr. 1930 I, 619—620.
- (5): Vorsicht beim experimentellen Arbeiten mit Psittacosis! Münch. med. Wschr. 1930, 703.
- (6): Die Bedeutung der Papageienkrankheit für die Öffentlichkeit. Arch. soz. Hyg. 5, H. 1 (1929) und Dienst am Leben 1930, 157—160.
- (7): Paratyphus-Fleischvergiftung und ihre Beziehungen zueinander. Erg. Hyg. 11, 82 (1930).
- (8): Diskussion über die Ätiologie der Psittacosis. Berl. mikrobiol. Ges., Sitzg 24. März 1930. Zbl. Bakter. I Ref. 97, 575 (1930).
- EMBDEN, H. und G. ADAMY: 11. Tagg nordwestdtsh. Ges. inn. Med., 30. u. 31. Jan. 1930. Zbl. inn. Med. (s. auch Diskussion).
- — Über Hamburger Fälle von Papageien-Krankheit. Münch. med. Wschr. 1930, 140.
- FRESSINGER, N. et PH. DECOURT: Un nouveau cas de psittacose. Presse méd. 1930, 488.
- FILIPPINI, A.: La psittacosi. Policlinico 37, 283—288 (1930).
- FINKLER: (1): Die verschiedenen Formen der croupösen Pneumonie. 7. Kongr. inn. Med. Wiesbaden 1888.
- (2): Die akuten Lungenentzündungen als Infektionskrankheiten. Wiesbaden: J. F. Bergmann 1891.
- (3): Infektionen der Lungen mit Streptokokken und Influenza. Bonn: F. Cohen 1895.
- FOURNIER: MANUEL DE DEBOVE et ACHARD: Tome 10, p. 110. Paris 1897.
- FRANCKE u. GOERTTLER: Allgemeine Epidemiologie der Tierseuchen. Stuttgart: Ferdinand Enke 1930.
- FRASSI: Profilassi della psittacosi. Clin. med. Pisa, p. 201.
- FREI: In JOEST, Handbuch der speziellen Pathologie und Anatomie der Haustiere. Berlin: Richard Schoetz 1926.
- FRENKEL, H. S.: Psittacosis. Versl. en Mededeelingen Betreffende de Volksgezondheid Jan. 1930, Nr 1, 9—16.
- FRIEDRICH: Über Erkrankungen durch Papageien, sowie über eine eigenartige Epidemie in Landsberg. Z. Med.beamte 9, 10—12 (1896).
- FRÖHNER u. ZWICK: Psittacose. Pat. v. Ter. Veter. 2, 169 (1926); Path. Int. Paris 1912, 201.
- FRY: Lancet 1919 II, 51—53.
- GADE, F.: Psittacosis. Norsk Mag. Laegevidensk. 91, 799—801 (1930).
- GASTOU, P. (1): Les perruches infectieuses. Contribution à l'étude de la contagion de la pneumonie. Bull. méd. 1892, 700.

- GASTOU, P. (2): Recrudescence de la psittacose. Bull. méd. 1892 (Lancet 1899).
 — (3): Les perruches infectieuses, Pneumonie et Bronchopneumonie infectieuse et contagion. Arch. gén. Méd. 20 I, 588, 723 (1892).
- GIESE, W.: Über das anatomisch-histologische Bild bei der Psittacosis. Med. Klin. 1930, 428.
- GILBERT: Colibacilloses et paracolibacilloses. Nouv. Traité Méd. et Thér. Paris 10, 124 (1906).
 — et FOURNIER (1): Contribution à l'étude de la Psittacose. Mémoire au nom d'une commission composée de M. M. NOCARD et DEBOVE. Bull. Acad. Méd., III. s. 36, No 41, 429, Sitzg 20. Okt. 1896.
 — — (2): Le bacille de la psittacose. C. r. Soc. Biol. Paris 3, 1099 (1896); Semaine méd. 1896, 417, 514.
 — — (3): Étude sur la psittacose. Presse méd. 1, 25 (1897).
 — — (4): Maladies communes à l'homme et aux animaux. Tome 4, p. 295. 1906.
 — — (5): Psittacose. Nouv. Traité Méd. et Thér. 5, 296—299. Paris: Brouardel et Gilbert 1906.
 — — (6): Psittacose. Path. Inst. Paris 1912, 201.
 — — (7): Bull. Acad. Méd. 1926, 492.
- GIRAUD: Contribution à l'étude de la psittacose. Thèse de Paris 1903.
- GLAGE: Über Psittakose. Dtsch. tierärztl. Wschr. 1930 II, 693—698.
- GORDON, M. H.: Virus studies concerning the aetiology of psittacosis. Lancet 1930 I, 1174 bis 1177.
- GORDON et ACOSTA: Ann. Acad. Cienc. Méd. Habana 1896/97.
- GORHAM, L. W., F. G. CALDER and J. D. VEDDER: Psittacosis. A report of five cases. J. amer. med. Assoc. 1930, 1816—1821.
- GREENE: Psittacosis. Lancet 1897, 15. Mai.
- GRUNWALD, G.: Über Psittacosis. Z. ärztl. Fortbildg 27, 417—420 (1930).
 — u. FRITZ MEYER: Klinische Beobachtungen bei der Papageien-Krankheit. Dtsch. med. Wschr. 1930, 174, 215.
- GÜNTHER, F.: Verlauf und Epidemiologie der Psittakose. Klin. Wschr. 1930, 203.
- GULLAND, G. L.: A note of psittacosis. Brit. med. J. 2, 308 (1924).
- HAEDKE, M.: Über endemische Pneumonie. Dtsch. med. Wschr. 1898, 220.
- HAINES, H. G.: Psittacosis. A study of three cases. J. amer. med. Assoc. 94, 1821—22 (1930).
- HALLÉ: Zit. nach LEICHTENSTERN.
- HAMEL (1): Sur les cas connus de psittacose en Allemagne. Bull. Office Intern. Hyg. publ. 22, 1159 (1930).
 — (2): Bericht auf der Maisitzung 1931 des Office International d'Hygiène Publique.
- HAMILTON, J. C.: Infection with the bacillus enteritidis resembling Psittacosis. Brit. med. J. 1930, 388.
- Health Section of the Secretariat of the League of Nations. Weekly epidemiological Record 4, 538, 548 (1929); 5, 624, 661, 673, 701 (1930).
- HEELSBERGEN, T. v.: Handbuch der Geflügelkrankheiten und der Geflügelzucht. Stuttgart: Ferdinand Enke 1929.
 — Mensch und Tiere im Zyklus des Kontagiums, S. 28. 1930.
- HEGLER, C. (1): Psittakose. Dtsch. med. Wschr. 1930, 168.
 — (2): Psittakose. (Klinische Erfahrungen beim Menschen.) Dtsch. tierärztl. Wschr. 1930 II, 677—679.
 — (3): Psittacosis. Rev. méd. germ.-ibero-amer. 3, 321—326 (1930).
- HERDERSCHÉE, D.: Fälle von Psittacosis in Amsterdam. Nederl. Tijdschr. Geneesk. 74 I, 873—879 (1930).
- HEUSER: Zur Frage nach der Pathogenität der bei Menschen und bei Tieren und in gesund aussehenden Fleischwaren nachgewiesenen Bakterien der Enteritisgruppe. Z. Hyg. 65, 8—16 (1910).
- HEWLETT: Manuel of Bacter., 2. Ausg., S. 381.
- HEYMANN, BRUNO: Über die Psittakose. Klin. Wschr. 1930, 193.
- HOLLENBERG, A.: Ein Fall von Psittacosis in Leipzig. Med. Klin. 1930, 235.
- HORDER, T. and A. E. Gow: Psittacosis. Lancet 1930, 442.

- HUTCHISON, R., R. A. ROWLANDS and S. LEVY SIMPSON: A study of Psittacosis. Brit. med. J. **1930**, 633.
- IMHÄUSER, K.: Beitrag zur Papageienkrankheit. Med. Klin. **1930**, 733.
- I. Internationaler Kongreß für Mikrobiologie, Paris 1930. LEVINTHAL, RIVERS, HEGLER, ELKELES.
- JACKSON, HULL and RUCKER: Investigat of an alleged epidemic of Psittacosis in Wilkes-Barre, march 1917. Pennsylvania med. J. **23**, 312—321 (1918/19).
- JOHNSSON, VERA: Einige Fälle von Psittacosis in Gothenburg. Sv. Läkartidn. **1930 I**, 532—543.
- JÜRGENSEN: v. ZIEMSENS Handbuch der speziellen Pathologie und Therapie, Bd. 5, 2. Leipzig 1874.
- KALIEBE: Psittacosis. Dtsch. med. Wschr. **1930**, 179.
- KARLOWA, W.: Neue Erfahrungen auf dem Gebiet der Psittakose. Zbl. Hyg. **24**, 289—306 (1931).
- KELBERT: Psittacosis en Nelson Loose. Leaf Living Med. **2**, 229 (1927).
- KERSCHENSTEINER: Papageienkrankheit. Vortr. ärztl. Ver. München, 29. Jan. 1930. Münch. med. Wschr. **1930**, 310.
- KIKUTH, W.: Die Papageienkrankheit (Psittacosis). Immunität, Allergie und Infektionskrankheiten, Bd. 2. S. 154—158. 1930.
- KINDBORG: Innere Medizin, Bd. 1, S. 245. 1911.
- KNUTH, P.: Psittacosis. In STANG und WIRTH, Tierheilkunde und Tierzucht, Bd. 8, S. 229. Berlin-Wien: Urban u. Schwarzenberg 1930.
- KRAUSE, RUDOLF: Mikroskopische Anatomie der Wirbeltiere, 2. Abt, Berlin 1922. Vereinigung wissenschaftlicher Verleger Walter de Gruyter & Co., Berlin-Leipzig.
- KREYENBIEHL: Las Salmonelosis. Tesis de Veterinaria, Buenos-Aires 1909.
- KRICHEFSKI, H. J.: Psittacosis with encephalitic Symptoms. Brit. med. J. **1930**, 1093.
- KRUMEICH, A.: Beobachtungen bei der sog. Papageienkrankheit. Münch. med. Wschr. **1930**, 401.
- KRUMWIEDE, CH. (1): The virus of Parrot Disease. Weekly Bull. City of New York Depart. of Health, Vol. 19, Nr 7, **1930**.
- (2): The Virus of Psittacosis. J. amer. med. Assoc. **1930**, Nr 13, 995.
- MARY MC GRATH and CAROLYN OLDENBUSCH: The etiology of the disease psittacosis. Science (N. Y.) **71**, 262—263 (1930).
- LECLAINCHE, X. et J. VERGE: Les maladies communes à l'homme et aux animaux. II. La psittacose. Rev. gén. Méd. vét. **39**, 193—209 (1930).
- LEHMANN-NEUMANN: Bakteriologie, Bd. 2, S. 401. München 1927.
- LEICHTENSTERN (1): Über asthenische Pneumonie. Slg. klin. Vortr. **1874**, 633.
- (2): Über infektiöse Lungenentzündungen und den heutigen Stand der Psittacosisfrage. Zbl. allg. Gesdh.pfl. **18**, 241—303 (1899).
- LENGLET et AYRIGNAC: Psittacose et salmonelloses. Traité de Path. méd. de Sergeant Ribadeau-Dumas et Babonneix, Tome 15, p. 119. 1923.
- LEPETIT: Bull. Soc. Anat. **17**, 270 (1892).
- LERCHE: Die Paratyphusinfektionen der Haustiere und ihre Beziehungen zum Menschen. Med. Klin. **1930**, 1275.
- LETHEBYTIDY, H.: Psittacosis. Lancet **1930**, 210.
- LEVINTHAL, W.: Die Ätiologie der Psittakosis. Verh. Berl. mikrobiol. Ges. **1929/30**, 42; Klin. Wschr. **1930**, 654; Med. Welt **1930**, 588; Berl. mikrobiol. Ges., Sitzg 24. März 1930. Zbl. Bakter. I Ref. **97**, 574 (1930).
- LIGNIÈRES, R.: Contribution à l'étude et à la classification des septicémies hémorragiques. Soc. Cent. Méd. vét. Paris **1900**.
- Contribution à l'étude et à la classification des salmonelloses. Paris 1922.
- LILLIE, R. D.: Psittacosis: Rickettsia-like inclusions in man and in experimental animals. Publ. Health Rep. **45**, 773 (1930).
- LÖNS, M.: Beitrag zur Psittakosiserkrankung. Münch. med. Wschr. **1930**, 358—360.
- LUSTIG e RONDONI: Malattia infettiva dell'uomo e degli animali. Traité de Lustig, Milano, Vol. 2, Kap. XXV. 1922.
- MACAIGNE: Psittacose. Nouv. Traité de méd. de ROGER, WIDAL, TEISSIER, Tome 1, p. 358 bis 360. 1920.

- MACÉ: Psittacose. *Traité prat. de bact.*, Tome 2, p. 210. Paris 1903.
- MACLAHLAN, W. W. G., H. H. PERMAR and C. A. ROGERS: Psittacosis. A clinical and pathological report of three cases. *Ann. int. Med.* 4, 260—276 (1930).
- MACNAMARA: Zit. nach SIMPSON. *Rep. publ. Health a. Med. Subjects* 1930, Nr 61; *Proc. roy. Soc.* 4, 451 (1930). Diskussion.
- MALENCHINI: Ricerche sopra una epidemia di pneumoniti maligne (Psittacosi?). *Sperimentale*, 6. Aug. 1895 u. 1896.
- MANNINGER, R.: Bemerkungen zur Ätiologie der sogenannten Papageierkrankung. *Orv. Hetil.* (ung.) 1930 I, 181—183.
- MANZANI: Il gruppo dei paratifi nelle malattie degli animali. Bologna 1915.
- MARAGLIANO: Polmonite lobulare diplococchia da psittacosi. *Riforma med.* 2, 310 (1897).
- MARCKS: *Z. Med. beamte*, Jan. 1930, 54—59.
- MARQUEZ, J. F.: Algunas consideraciones sobre un caso de psittacosis en Buenos-Aires. *El dia Medico* 1929, 243 (Dixième session de la Société de médecine).
- MAYER, R., GERKE u. GEIST: Drei Krankheitsgeschichten über Psittacose, selbst aufgenommen von drei an Psittacose erkrankten Tierärzten. *Z. Inf.krkh. Haustiere* 39, 77—81 (1931).
- MILLENNE: Contribution à l'étude de la psittacose. Thèse de Paris 1887 (Jouve).
- MOLINARI, G.: Epidemia di psittacosi?. *Riforma med.* 1930 I, 19—20.
- Monatsbericht des Völkerbundes (Mon.-Ber. Völkerbd.): Rapport épidémiologique mensuel de la Section d'Hygiène du Secrétariat de la Société des Nations R. E. 137, No 4. 1930.
- MORANGE: De la psittacose ou infection spéciale déterminée par des perruches. Thèse de Paris 1895.
- MORETTI: La psittacosi. *Raccoglitori med.*, p. 221. Forli 1897.
- NAUCK, E.: Psittacosis. *Med. Welt* 1930, 79.
- NETTER: Zit. nach LEICHTENSTERN.
- NICOLAS: Psittacosis. *Man. de Pat. Int. de BALTHAZARD, CÉSTAN, CLAUDE, NICOLAS et VERGER*, Tome 1, p. 238. 1924.
- NICOLLE, CH. (1): La psittacosi. *Ann. Méd. nav. Roma* 1897, 744.
- (2): Serodiagnostics de la psittacosi. *C. r. Soc. Biol. Paris* 10, 1171 (1898).
- (3): Recherches cliniques et bactériologiques sur une épidémie de psittacose. *Arch. prov. Méd* 1, 62 (1899).
- NOCARD, E.: *Conseil Hyg. publ. Seine*, 24. März 1893, Annexe B, p. 14.
- et DEBOVE: Sur un mémoire de M. M. les docteurs GILBERT et FOURNIER (Contribution à l'étude de la psittacose). Rapport au nom d'une commission spéciale. *Bull. Acad. Méd.* 36, 429 (1896).
- et E. LECLAINCHE: *Les maladies microbiennes des animaux*, 1903.
- OBERNDORFER, S.: Pathologisch-anatomische Befunde bei Psittacosis. *Münch. med. Wschr.* 1930, 311.
- ORESTE, IZCARA et PITTALUGA: Psittacosis. *Inf. infec. de los anim. dom.*, 1912. p. 510.
- OST: Über infektiöse Pneumonie. *Korresp.bl. Schweiz. Ärzte* 1883, 424.
- PACHECO, G. e O. BIER: Epizootia em papagaios no Brasil e suas relações com a psittacose. *Brasil med.* 1930, 830, englische Zusammenfassung.
- PAGNIEZ, PH. et A. PLICHET: Un cas de psittacose. *Presse méd.* 1930, 488.
- PALAMIDESSI: Di una infezione nell' uomo trasmesso probabilmente dai papagalli. *Ricerche batt. Policlinico* 15. Nov. 1895, 537—563; *Wien. med. Presse* 1896; *Arch. di Biol. Firenze* 1896, 359.
- PATTIN, M.: La psittacosis en Alta Gracia. *El Dia Medico* 1929, 319.
- PEETERS, H.: Een en ander over de epidemiologie van de Psittacosis. *Nederl. Tijdschr. Geneesk.* 1930 I, 931—934.
- PERRY, H. M.: The Antigene Properties of bac. psittacosis. *Brit. J. exper. Path.* 1, 131 (1920).
- PESCH, K. L.: Über den Erreger der Psittacosis. *Münch. med. Wschr.* 1930, 484.
- und H. SIEGMUND: Untersuchungen über den Erreger der Psittacosis. *Arch. f. Hyg.* 105, H. 1, 1—14.
- PETCOVICH: La psittacose. Lille 1899.
- PETER (1): Le typhus des perruches. *Bull. méd.* 1892, 713.
- (2): La maladie des perruches. *France Méd. Paris* 1892, 225.
- (3): *Ufficiale San.*, p. 226. Napoli 1897.

- PETERSON, E., O. B. SPALDING and O. WILDMAN: Psittacosis. A clinical and roentgenologic study of seven cases with postmortem observations in one case. *J. amer. med. Assoc.* **95**, 171—179 (1930).
- PRAUSNITZ: „Epidemiologie“ Spezielle Pathologie und Therapie innerer Krankheiten von KRAUS-BRUGSCH, Bd. 11, S. 685. 1927.
- Preußen: Runderlaß des Ministers für Volkswohlfahrt betreffend die Papageienkrankheit vom 9. Januar 1930. *Reichsgesdh.bl.* **5**, 183 (1930).
- RABAZOLI: *Gazz. Osp.* **21**. Milano 1900.
- RADFORD, MARY C.: An outbreak of psittacosis. *Brit. med. J.* **1930**, 333.
- RAMSEY: Psittacosis. *FORSCHHEIMERS Ther. int. Dis. N. Y.* **2**, 584 (1917).
- RAYNAUD, L. et G. DIENOT: La psittacose. *Bull. sanit. Algérie* **1930**, 19—23.
- REINECK u. P. HOFMANN: Bakteriologische Befunde bei Psittacosis. *Dtsch. med. Wschr.* **1930 I**, S. 516.
- REINHARDT, R.: Handbuch der Geflügelkrankheiten, S. 54. 1922.
- RENDU: *Leçons des cliniques méd.*, Tome 1, p. 44.
- *J. Méd et Chir. prat.*, 10. Jan. **1895**.
- Revue générale sur la psittacose. Rapport épidémiologique mensuel. Section Hyg. secrétariat. *Soc. Nations Genf* **1930**, 141—175.
- RHO, F.: Psittacosis. *MENSES Handbuch der Tropenkrankheiten*, Bd. 2, S. 441. 1924.
- RITTER, J. (1): Pneumotyphus oder typhöse Pneumonie? *Korresp.bl. Schweiz. Ärzte* **9**, 576 (1879).
- (2): Über Pneumotyphus, eine Hausepidemie in Uster. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **25**, 53 (1879).
- RIVERS, T. M., B. BENJAMIN and G. P. BERRY: Psittacosis. Report of a case. *J. amer. med. Assoc.* **95**, 577—579 (1930).
- and G. P. BERRY: Observations on Psittacosis in Mammals. *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **27**, 802 (1930).
- — and C. P. RHOADS: Psittacosis. Observations concerning the experimental disease in parrots, mice, rabbits, guinea-pigs a. monkeys. *J. amer. med. Assoc.* **95**, 579—583 (1930).
- ROCH, M. et H. WOHLERS: Psittacosis. *Rev. méd. Suisse rom.* **1930**, 65—72.
- ROMME, MARIANNE: La psittacose. *Presse méd.* **38**, 318 (1930).
- RONCAGLILOLO: *Cron. Clin. Med. Genova* **1896/97**.
- ROSHER, A. B.: Psittacosis. *Lancet* **1930**, 532—533.
- ROUBAKINE, A.: *Revue générale sur la psittacose. Rapport épidémiol. mensuel. Sect. Hyg. secrétariat Soc. nat. Genf* **1930**, 141—175.
- SABATE, E. L.: Epidemia de psittacosis en Tucuman. *El dia Medico* **1929**, 284.
- Sachsen: Verordnung des Wirtschaftsministeriums, betr. Einfuhrverbot für Papageien und Sittiche. Vom 10. Jan. 1930. *Reichsgesdh.bl.* **5**, 79 (1930).
- SACQUÉPÉE, E.: *Bull. Inst. Pasteur*, 15. Nov. **1907**.
- et L. JAME: La psittacose. *Rev. d'Hyg.* **52**, 169—182 (1930).
- et L. FERRABOUC: Sur l'étiologie de la psittacose. *Presse méd.* **1930**, 569.
- SAILER: Report of a case of psittacosis. *Med. Clin. N. Amer.* **12**, 1095—1099 (1928/29).
- DE SANCTIS MONALDI, T.: La psittacosi. I lavori recenti sulla etiologia e anatomia patologica. *Riforma med.* **1930 I**, 883—887.
- SCHOLTE, A. J.: Über die pathologisch-anatomischen Veränderungen bei Psittacosis. *Nederl. Tijdschr. Geneesk.* **74 I**, 2741—2747 (1930).
- Schweden: Königl. Verordnung, betr. Verbot der Einfuhr von Tieren des Papageiengeschlechts. Vom 9. Jan. 1930. *Reichsgesdh.bl.* **5**, 183 (1930).
- SCOTT: Three cases of psittacosis. *New Hampshire Med. Soc. Concord*, p. 168. 1906.
- Section d'Hygiène du Secrétariat de la Société des Nations. Relevé épidémiologique hebdomadaire **4**, 538, 548 (1929); **5**, 624, 661, 673, 701 (1930).
- SICARD (1): Epidémie de psittacose. *C. r. Soc. Biol. Paris* **49**, 844 (1897).
- (2): *Presse méd.* **1897**, 1.
- SIEGMUND, H.: Zur pathologischen Anatomie der Psittakose. *Münch. med. Wschr.* **1930**, 223.
- SMYTHE, R. H.: Psittacosis. A personal experience. *Vet. Record* **10**, 67 (1930).
- SOTTA: *Zit. nach LEICHTENSTERN*.
- SOUZA: Un caso de psittacose. *Gaz. Clin. S. Paulo* **1904**.
- SPITZER: *Wien. med. Wschr.* **1897**.

- Statistisches Jahrbuch für das Deutsche Reich 1930. Berlin: R. Hobbing.
- STAZZI: Clin. vet. **29**, 337. Milano 1906.
- STOLKIND, E. (1): Two cases of Psittacosis. Med. Presse **1927**, 259.
— (2): Psittacosis. Practitioner **124**, 548—556 (1930).
- STRESEMANN: Diskussionsrede in Sitzg Berl. med. Ges., 15. Jan. 1930. Med. Klin. **26**, H. 5, 183 (1930).
- SÜPFLE, K.: Ges. Natur- u. Heilk., Sitzg 3. Febr. 1930. Ref. Klin. Wschr. **1930**, 1565.
— u. P. HOFMANN: Über den Dresdner Bakterienstamm bei Psittacosis. Dtsch. med. Wschr. **1930**, 1107.
- SUTHERLAND, S.: Outbreak of supposed psittacosis. Lancet **1930 I**, 1306.
- TARTAKOWSKY (1): Sur une maladie infectieuse des becs croisés et autres oiseaux de chambre et chanteurs. Arch. russ. Sci. vét. **1898**.
— (2): Sur une maladie infectieuse des becs courbés et autres oiseaux de volière. Arch. Veterinärwiss., Mai **1898**.
- TEUBERN, VON: Beitrag zur Therapie der Psittacosis. Med. Ges. Leipzig, Sitzg 11. Febr. 1930. Klin. Wschr. **1930**, 1237.
- THOMSON, A. P.: Psittacosis. Lancet **1929**, 115.
— and W. T. HILLIER: Psittacosis — A further account of cases of human infection. Lancet **1930**, 396—402; Proc. roy. Soc. Med. **23**, 451—466.
- TIDY, H. L.: Lancet **1930**, 238.
- TIESCHNER, CL.: Psittacosis. Klin. Wschr. **1930**, 1511.
- TOBIAS, J. W.: La grippe. Buenos Aires 1918.
- TRUCHE et BOUFFANAIS: Psittacose. Diagnostic. Tentative de vaccination. Bull. Soc. méd. vét. **1923**, 464—466.
- TURÁN, G.: Über die Papageienkrankheit. Gyógyászat **1930 I**, 29.
- UHLENHUTH u. HÜBENER: Die Bakterien der infektiösen Papageienenteritis und der Psittakose der Menschen. Handbuch der pathogenen Mikroorganismen von KOLLE-WASSERMANN, 2. Aufl. Bd. 3, S. 1010. 1913.
- UNGAR, J. und F. DĚDEK: Papageienkrankheit und menschliche Psittacosis. čas. lék. česk. **1930 I**, 898—902.
- VIALLE: Les perruches infectieuses devant le Conseil d'hygiène. Actualité méd. **1892**.
- VICKERY: Three cases of probable Psittacosis with bacteriological Report by O. RICHARDSON. Med. News **85**, 780 (1904).
— and RICHARDSON: Trans. Assoc. amer. Physiol. **19**, 364 (1904).
- VILLARD: Grippe et psittacose. Bull. méd. **11**, 641 (1897).
- VOLTERRA, M. (1): La psittacosi. Studium **20**, Nr 10 (1930).
— (2): Sopra l'epidemia di psittacosi osservata in Firenze nell' Ottobre 1929. Sperimentale **84** (1930).
— (3): Die Psittakoseepidemie in Florenz, Oktober 1929. Zbl. inn. Med. **1930**, 545—553.
- WAGNER, E. (1): Der sog. Pneumotyphus. Dtsch. Arch. klin. Med. **35**, 191 (1884).
— (2): Zur Kenntnis der Pneumonie. II. Zur Kasuistik der kontagiösen Pneumonie. Dtsch. Arch. klin. Med. **42**, 411 (1888).
- WARD and GALLACHER: Diseases of Domesticated Birds, 1922.
- WARRACK, J. S.: A case of psittacosis. Brit. med. J. **1930**, 111.
- WEINBERG: Zit. nach LEICHTENSTERN.
- WELTMANN, O.: Über eine kleine Endemie von Psittacosis in Wien (August 1929). Wien. klin. Wschr. **1930**, 193—195.
- WIDAL, LEMIBERRE et ABRAMI: Les salmonelloses. Nouv. Traité de méd. de WIDAL, ROGER, TEISSIER, H. 3. 1921.
— et SICARD: Différenciation du bacille typhique et du bacille de la psittacose par la réaction agglutinative. C. r. Soc. Biol. Paris **3**, 991 (1896).
- WIDOWITZ, J.: Über drei Fälle von Psittacosis. Wien. klin. Wschr. **1930**, 195—196.
- WILHELM: C. r. Soc. Méd. Nancy **1903/04**, 115.
— Rev. méd. Est **1904**, 502.
- WOLFF, M.: Eine weitverbreitete tierische Mykose. Virchows Arch. **92**, 252 (1883).
- WURTZ: Soc. de Biol. Dez. **1891**; Arch. Méd. expér. **1892**; Münch. med. Wschr. **1896**, 285.

IX. Scharlach und seine Beziehungen zu Streptokokken.

Von

WALTHER LEHMANN-Hamburg¹.

Inhalt.

	Seite
A. Einleitung	640
B. Die Pathogenese des Scharlachs nach A. R. DOCHEZ und G. und G. DICK	642
C. Die Beurteilung der neuen Scharlachprobleme	652
1. Die Dicksche Reaktion	653
2. Die Toxinbildung der Scharlachstreptokokken	666
3. Die Identifizierung der Scharlachstreptokokken	675
4. Scharlachstreptokokken und Epidemiologie des Scharlachs	685
D. Schlußbetrachtungen über die Ätiologie des Scharlachs	693
Literatur	700

A. Einleitung.

Die Bedeutung der Streptokokken als Erreger des Scharlachs ist Gegenstand unendlich vieler Untersuchungen gewesen. Schon 1885 teilte LÖFFLER mit, daß er Streptokokken fast regelmäßig im Rachen Scharlachkranker gefunden hätte. Etwas später isolierte KLEIN aus verschiedenen Geweben von Scharlachpatienten einen Streptococcus und belegte ihn mit dem Namen Streptococcus scarlatinae. Derselbe Autor züchtete während einer fieberhaften Erkrankung von Kühen in Hendon (England) aus Ulcerationen an den Eutern Streptokokken, welche er mit dem Streptococcus scarlatinae für identisch hielt. Diese Beobachtung ist von Wichtigkeit, weil auch nachgewiesen werden konnte, daß Individuen, welche die Milch dieser Kühe getrunken hatten, an Scharlach erkrankten.

SCHOTTMÜLLER fand seit 1895 ebenfalls Streptokokken — und zwar hämolytische — regelmäßig auf den Tonsillen und im Eiter der Halsdrüsen von Scharlachpatienten, natürlich mit Ausnahme der Fälle von Wundscharlach, bei letzteren aber in der Regel in den Abstrichen von den Wunden; wegen der Eigenart des Scharlachs und der Häufigkeit hämolytischer Streptokokken bei allen möglichen eitrigen Prozessen ohne Scharlachexanthem faßte er die Streptokokkeninfektion als eine sekundäre auf.

BAGINSKY und SOMMERFELD teilten 1900 nach ausgedehnten Untersuchungen mit, daß sie bei 700 Patienten während des akuten Stadiums im Rachen regelmäßig Streptokokken festgestellt hätten, und daß dieselben Keime sehr häufig

¹ Dieses Referat bildet den 3. Teil einer Bearbeitung der Bakteriologie und Klinik der Streptokokkenerkrankungen. Vgl. 1. Teil: Erg. d. Hygiene, 11, 220 (1930); 2. Teil: Erg. d. inn. Med. 40, 604 (1931).

sowohl in den Organen wie im Herzblut von Scharlachleichen nachweisbar wären. HECTOEN wies 1903 darauf hin, daß er in 12% intra vitam Streptokokken aus dem Blute Scharlachkranker kultivieren konnte.

Diese Streptokokkenbefunde wurden nicht nur im Rachen und im Blut von Scharlachpatienten, sondern häufig auch in septischen Komplikationen und sekundären Eiterungen erhoben.

1902 gelang es MOSER und v. PIRQUET, durch Immunisierung von Pferden ein Serum herzustellen, welches die aus Scharlachfällen gezüchteten Streptokokken in einer Verdünnung 1:20 000 agglutinierte, Streptokokken anderer Art dagegen nur in einer Verdünnung 1:100; sie vertraten ebenso wie F. MEYER, ROSSIVAL und SCHICK die Ansicht, daß der Scharlach durch Streptokokken hervorgerufen würde. Andere Autoren konnten die agglutinierenden Eigenschaften des Serums nicht bestätigen und lehnten daher die Bedeutung der Streptokokkenbefunde für die Pathogenese des Scharlachs ab (HEUBNER, ARONSON, NEUFELD).

Sehr interessante Tatsachen, welche die speziellen Beziehungen von Streptokokken zum Scharlach erkennen ließen, konnten von GABRITSCHESKY beobachtet werden. GABRITSCHESKY und seine Mitarbeiter immunisierten eine große Anzahl von Individuen mit einer Vaccine aus Streptokokken von Scharlachfällen. Während der Immunisierung traten Symptome in Erscheinung, welche als klinische Manifestationen von Scharlach gedeutet werden konnten; bei der Mehrzahl der Fälle waren in der Umgebung der Injektionsstellen Rötung und Schwellung in einem Bezirk von 15 cm Durchmesser für die Dauer von 24—48 Stunden zu beobachten; bei etwa 15% der Immunisierten traten Allgemeinreaktionen — Fieber und Exanthem — auf, letzteres in der charakteristischen Lokalisation eines Scharlachexanthems; in einzelnen Fällen waren auch Angina und Himbeerzunge vorhanden. Dagegen zeigten Individuen, die früher Scharlach durchgemacht hatten, weder örtliche noch allgemeine Reaktionen. Durch Injektion von MOSERSCHEM Antischarlachserum vor der Vaccinierung war es möglich, lokale und allgemeine Reaktionen zu verhindern. Auf Grund dieser experimentellen Ergebnisse war GABRITSCHESKY von der Streptokokken-Ätiologie fest überzeugt¹.

Im Gegensatz zu GABRITSCHESKY schrieb JOCHMANN den Streptokokken nur eine sekundäre Bedeutung zu. Er begründete seine Ansicht damit, daß gerade bei den schwersten Fällen mit foudroyantem Verlauf, die am 2. oder 3. Tage zugrundegehen, im Leichenblut Streptokokken nicht nachweisbar wären. In Übereinstimmung damit stände die klinische Erfahrungstatsache, daß intra vitam in den ersten Krankheitstagen auf der Höhe des Exanthems fast nie Streptokokken im Blute gefunden würden. Weiter führte er gegen die Streptokokken-Ätiologie an, daß der Scharlach fast immer eine Immunität hinterlasse, während nach Streptokokken-Infektionen die Disposition zu Wiedererkrankungen bestehen bliebe, oft sogar erhöht sei.

Angesichts der Autorität JOCHMANNs hielt man dann im allgemeinen in Deutschland die Streptokokken nicht für die eigentlichen Erreger; es wurde aber anerkannt, daß sie in engstem Zusammenhang mit dem Scharlach standen.

Für die Annahme einer sekundären Bedeutung der Streptokokken fiel auch wesentlich ins Gewicht die Tatsache, daß es unmöglich war, die aus

¹ Vgl. auch Münch. med. Wschr. 1909 I, 1345.

Scharlachfällen isolierten Stämme hämolytischer Streptokokken genügend sicher von Streptokokken aus anderen Quellen (Angina, Erysipel, septische Prozesse) abzugrenzen.

Mit dem Studium solcher Differenzierungsversuche der Streptokokken befaßten sich seit 1916 eine Reihe amerikanischer Autoren (HOLMAN, KINSELLA und SWIFT u. a.).

B. Die Pathogenese des Scharlachs nach A. R. DOCHEZ, und G. und G. DICK.

Im Rahmen allgemeiner Untersuchungen über die Biologie der hämolytischen Streptokokken, bei denen DOCHEZ, AVERY und LANCEFIELD 1919 mit Hilfe von Agglutination und Schutzversuchen sechs verschiedene Typen differenzieren konnten, nahmen DOCHEZ und BLISS 1920 die viel umstrittene Frage der Einheitlichkeit der beim Scharlach isolierten Stämme von *Str. pyog. haemol.* von neuem auf; ihre Absicht war, vor allem zwei gegen die Streptokokken-Ätiologie des Scharlachs erhobene Einwände — daß die Streptokokken nicht in jedem Fall nachweisbar und nicht von anderen Stämmen hämolytischer Streptokokken zu trennen wären — einer besonderen Prüfung zu unterziehen.

BLISS stellte fest, daß die Rachenkulturen, die im Frühstadium von Scharlach angelegt waren, in 100% hämolytische Streptokokken enthielten und bestätigte somit die Befunde von BAGINSKY und SOMMERFELD. Er konnte auch zeigen, daß Immunsera, die durch Impfung von Kaninchen mit Streptokokken aus Scharlachfällen gewonnen waren, die Fähigkeit besaßen, eine große Anzahl frisch aus Scharlachfällen isolierter Streptokokken zu agglutinieren; 10 solcher Sera agglutinierten mehr als 80% der untersuchten Stämme, während Sera, die mit Streptokokkenstämmen aus anderen Quellen hergestellt waren, nicht dazu in der Lage waren; Stämme, die von Patienten mit Tonsillitis, Erysipel oder anderen septischen Erkrankungen gezüchtet waren, wurden durch Scharlachimmunserum nicht agglutiniert; die Spezifität der Agglutination konnte durch Agglutininabsorptionsversuche bestätigt werden. Scharlachimmunsera schützten im Tierversuch gegen virulente Scharlachstreptokokken, boten aber keinen Schutz gegen Streptokokken anderer Herkunft.

Gleichzeitig mit BLISS untersuchte TUNNICLIFF durch Agglutination und Oponinreaktion ebenfalls Streptokokkenstämme, die im Frühstadium aus dem Rachen von Scharlachpatienten gezüchtet waren; sie kam zu dem Ergebnis, daß das Serum von Schafen, welche mit Scharlachstreptokokken immunisiert waren, Agglutinine und Oponine für Streptokokken enthält, die im Rachen Scharlachkranker im Beginn der Krankheit dominieren, aber nicht für Stämme anderer Herkunft. Die Resultate ihrer Absorptionsversuche bewiesen ebenfalls, daß die Scharlachstreptokokken eine besondere serologische Gruppe darstellen.

Etwas später fand GORDON, daß 18 Streptokokkenstämme von Scharlach in ihren agglutinatorischen Eigenschaften identisch waren; keiner der Stämme absorbierte die Agglutinine von solchen Immunsereen, die mit anderen Typen hämolytischer Streptokokken hergestellt waren.

EAGLES verglich die serologischen Reaktionen der von Scharlach, puerperaler Sepsis, Erysipel und anderen Infektionen gezüchteten Streptokokken; er bestätigte, daß die „Scharlachgruppe“ immunbiologisch spezifisch sei und von anderen Streptokokkengruppen getrennt werden könne. Interessanterweise konnte er bei der vergleichenden Untersuchung einer Anzahl von Stämmen, *die in drei- oder viertägigen Intervallen von Scharlachpatienten gezüchtet waren, einen allmählich fortschreitenden Verlust der spezifischen Agglutinabilität feststellen.*

WILLIAMS fand beim Studium der serologischen Eigenschaften der Scharlachstreptokokken, daß nur 35% zu einer Gruppe gehörten. Sie vertrat die Ansicht, daß eine größere Variabilität bestehe, als die eben genannten Untersucher annehmen.

Nach G. und G. DICK ist die Agglutination nur von geringer Wichtigkeit für die Bestimmung des Scharlachcharakters von hämolytischen Streptokokken.

BLISS, STEVENS und DOCHEZ beobachteten ebenso wie EAGLES, daß die spezifische agglutinatorische Eigenschaft der Scharlachstreptokokken bei Züchtung auf künstlichem Nährboden schnell verloren gehen kann; EAGLES vermutete, daß dieser Verlust auch im Organismus unter dem Einfluß von Immunkörpern, die während der Rekonvaleszenz gebildet werden, eintreten könne.

Zusammenfassend urteilte DOCHEZ 1925, daß die beim Scharlach gezüchteten Streptokokken einen hohen Grad serologischer Spezifität aufweisen, wenn man unter gleichen Bedingungen und innerhalb kurzer Zeit nach ihrer Züchtung während des akuten Stadiums der Krankheit eine große Anzahl von Stämmen untersucht.

Bekanntlich sind Scharlachstreptokokken nicht nur im Rachen und in Organen von Patienten mit typischem Scharlach gefunden worden; auch die bei atypischen Krankheitsformen, bei gesunden Bacillenträgern, aus infizierten Nahrungsmitteln — besonders Milch — und von Gebrauchsgegenständen gezüchteten Stämme von *Str. pyog. haemol.* wurden mit Hilfe der serologischen Methoden als Scharlachstreptokokken identifiziert. So war es möglich, Streptokokken aus Wunden und Verbrennungen, aus dem Rachen bei Scharlach ohne Exanthem, ferner aus den Lochien von puerperalem Scharlach sowie aus der Milch als serologisch einheitliche Scharlachstämme zu differenzieren. BLISS konnte auf diese Weise den Ausbruch einer Epidemie auf einen gesunden Streptokokkenträger zurückführen. STEVENS und DOCHEZ gelang es, die Streptokokken aus einer infizierten Milch und aus dem Rachen von Patienten, welche nach dem Genuß der Milch an Scharlach erkrankt waren, durch Agglutination und Agglutininabsorption als Scharlachstreptokokken sicherzustellen.

Versuche, mittels *Streptokokken bei Tieren experimentell Scharlach zu erzeugen*, sind im Gegensatz zu den Versuchen mit anderem Scharlachmaterial und mit anderen Mikroorganismen nur gelegentlich unternommen worden.

CLASS berichtete 1899, daß er bei Schweinen künstlich Scharlach hervorgerufen hätte durch einen Mikroorganismus, den er als *Micrococcus scarlatinae* bezeichnete.

1920 beobachteten DOCHEZ und BLISS bei einem Hund nach subcutaner Applikation lebender Scharlachstreptokokken die Entwicklung eines allgemeinen Erythems mit nachfolgender Schuppung.

Die von STEVENS und DOCHEZ mit denselben Stämmen an anderen Tieren einschließlich Affen angestellten Versuche waren ohne Erfolg.

Dagegen konnten DOCHEZ und SHERMAN 1924 mit Hilfe einer besonderen Technik, auf die gleich näher einzugehen ist, an Meerschweinchen und jungen Schweinen eine Reihe von Veränderungen hervorrufen, welche den hauptsächlichsten Scharlachsymptomen entsprachen. Die Meerschweinchen zeigten eine leichte, die Schweine eine starke allgemeine Schuppung; an den Pfoten der Meerschweinchen trat ein völliger Verlust der Haut ein. Diese Befunde ließen sich mit Streptokokken anderer Herkunft nicht erzeugen.

Über die Technik dieser Versuche sei folgendes bemerkt:

In der Annahme, daß zwischen Scharlach und Diphtherie gewisse Ähnlichkeiten bestehen und daß auch bei Scharlach vom Rachen aus Toxine in den Kreislauf gelangen, versuchte DOCHEZ im Tierversuch dadurch ein langsames Übertreten von Toxinen in den Blutstrom zu erzielen, daß er artifiziell einen lokalen Infektionsherd anlegte. Er injizierte zu diesem Zwecke subcutan flüssigen Agar und infizierte denselben sofort nach der Injektion mit lebenden Kulturen

von Scharlachstreptokokken; die Infektionen wurden in Abständen von 8 bis 12 Tagen wiederholt.

Die erfolgreichen Tierversuche von DOCHEZ, d. h. die Erzeugung von experimentellem Scharlach von einem lokalen Infektionsherd aus, bildeten eine wesentliche Stütze für die Auffassung, daß das klinische Bild des Scharlachs analog dem der Diphtherie durch die Einwirkung von Toxinen hervorgerufen würde.

Eine solche Betrachtungsweise der Pathogenese des Scharlachs war nicht neu. Schon 1893 hatte BERGÉ, ein praktischer Arzt in Paris, auf Grund ausgezeichneter klinischer Beobachtungen mit voller Klarheit die Ansicht ausgesprochen, daß beim Scharlach das strömende Blut von löslichen Toxinen, die von den infizierenden Streptokokken im Rachen gebildet werden, überschwemmt würde. Auch GABRITSCHESKY hatte die Tatsache, daß er bei der Immunisierung von Gesunden mit Vaccinen aus abgetöteten Streptokokken scharlachähnliche Manifestationen erzielen konnte, durch die Annahme, daß in der Vaccine Toxine vorhanden wären, erklärt.

Weitere Aufschlüsse über das Kreisen von löslichen Toxinen im Blute von Scharlachkranken brachte das sogenannte SCHULTZ-CHARLTONSche Auslöschphänomen.

1918 entdeckten SCHULTZ und CHARLTON, daß es gelingt, bei Scharlachpatienten das Exanthem auszulöschen, wenn man 1ccm Serum von gesunden Erwachsenen oder von Scharlachrekonvaleszenten in die exanthematöse Haut injiziert. Die Einwirkung beginnt etwa 6 Stunden nach der Injektion und führt dazu, daß die Rötung sowie die Schwellung der Follikel verschwindet. Das Aussehen des entfärbten Bezirkes entspricht der Farbe der normalen Haut. Dagegen übt das Serum von Scharlachpatienten im akuten Stadium diese Wirkung nicht aus.

PASCHEN, der als erster das eben beschriebene Phänomen bestätigen konnte, wies darauf hin, daß Exantheme bei anderen Infektionskrankheiten und Arzneiexantheme nicht auszulöschen seien.

Spätere Untersuchungen zeigten, daß das Serum gesunder Erwachsener in 60% und das Scharlachrekonvaleszenten Serum in 80—100% die Fähigkeit besitzen, das Exanthem zum Verschwinden zu bringen.

Das SCHULTZ-CHARLTONSche Phänomen wurde dann als diagnostisches Hilfsmittel für Scharlach verwendet. Man hielt die Fähigkeit zum Auslöschfen anfangs für eine Wirkung des normalen Serums, welche temporär, z. B. während des akuten Stadiums des Scharlachs, verloren gehen und während der Rekonvaleszenz wieder gewonnen werden könne.

1923 veröffentlichte MAIR eine Studie über die in Frage stehende Reaktion. Er bestätigte im allgemeinen die Beobachtungen anderer Untersucher; wichtiger war aber, daß er eine sachgemäße Erklärung des ganzen Phänomens fand. Er hatte nämlich Gelegenheit, das Serum eines Kindes vor und nach einer Erkrankung an Scharlach zu untersuchen und stellte fest, daß das Serum vor der Erkrankung negativ reagierte, während der Rekonvaleszenz aber die Fähigkeit erlangte, ein Exanthem auszulöschen. Mit dieser Beobachtung stimmte die Ansicht, die Auslöschfähigkeit sei eine Eigenschaft des normalen Serums, nicht überein.

MAIR konnte weiter zeigen, daß das Serum von Kindern ohne Scharlach in der Anamnese einen viel höheren Prozentsatz negativer Reaktionen gab, als das Serum von Erwachsenen, und daß die Reaktionsfähigkeit des Serums von Neugeborenen mit der der Mütter korrespondierte.

MAIR war der Überzeugung, daß die Scharlachs Symptome durch eine Fixierung von Toxinen in den Zellen und in den Capillaren hervorgerufen würden, und daß vor allem das Exanthem und die exsudativen Prozesse auf einer toxischen Gefäßschädigung beruhen. Bezüglich des Auslöschphänomens vertrat er die Anschauung, daß das Serum, welches positiv reagiert, ein Antitoxin enthält, welches fähig ist, das Toxin in den Zellen zu neutralisieren

und ihre normale Funktion in dem injizierten Bezirk wieder herzustellen. Er fügt hinzu, daß der wirkliche Erreger des Scharlachs die Fähigkeit starker Toxinbildung besitzen, und die Immunisierung von Tieren mit diesem Gift ein Antitoxin hervorrufen müsse, welches ein positives Auslöschphänomen zu erzeugen imstande wäre.

DOCHEZ war in derselben Zeit, als MATR diese Ansichten aussprach, unabhängig von ihm damit beschäftigt, durch Immunisierung von Pferden ein antitoxisches Serum herzustellen, welches den Postulaten MATRS entsprechen sollte, und zwar benutzte er zur Immunisierung die Methode, die er, wie oben angegeben, für die experimentelle Erzeugung von Scharlach an Meerschweinchen verwandt hatte.

Es wurde unter die Haut von Pferden ein Depot von flüssigem Agar gesetzt und mit lebenden Streptokokkenkulturen in steigenden Dosen infiziert; auch die Pferde zeigten Allgemeinreaktionen, einige verloren die Haare und wiesen allgemeine, ausgedehnte Schuppung auf. Nach neunmonatlicher Immunisierung wurde dem ersten Tier Blut entnommen; das Serum ist von BLAKE, TRASK und LYNCH klinisch geprüft worden. Es war fähig, ein komplettes Auslöschphänomen von 5—10 cm Durchmesser hervorzurufen; während der Rekonvaleszenz fehlte die charakteristische Pigmentation und Schuppung im Bereich des entfärbten Bezirkes. Immunsera, die durch intravenöse Injektion anderer Stämme von hämolytischen Streptokokken gewonnen waren, bewirkten keine Auslöschung. Scharlachähnliche Exantheme bei anderen Erkrankungen wurden nicht ausgelöscht. Die Injektion genügender Serummengen während des exanthematösen Stadiums von Scharlach bewirkte ein schnelles Schwinden des Exanthems am ganzen Körper.

BLAKE und TRASK konnten dann den Nachweis erbringen, daß beim scharlachkranken Menschen selbst während des akuten Stadiums sowohl im Serum wie im Urin Toxine vorhanden sind. Sie fanden eine toxische Substanz, welche bei Individuen, deren Serum ein negatives Auslöschphänomen gab, bei intracutaner Injektion eine erythemartige Rötung hervorrief; diese Substanz war im Blut und Urin einige Tage zu Beginn der Krankheit nachweisbar.

Wenn Patienten, deren Serum diese leicht nachweisbaren Toxine enthielt, mit Antitoxin behandelt wurden, so ließ sich das Toxin auf diese Weise neutralisieren; das Serum erlangte dann schnell die Fähigkeit, ein positives Auslöschphänomen zu bewirken, eine Eigenschaft, die bei unbehandelten Fällen erst später während der Rekonvaleszenz aufzutreten pflegt.

Von grundlegender Bedeutung für die Auffassung des Scharlachs als einer Streptokokken-Toxämie waren die Studien von GEORGE und GLADYS DICK in Chicago.

1921 beimpften sie bei einer Reihe von gesunden Individuen Rachen und Pharynx mit Bouillonkulturen von Streptokokkenstämmen, die sie aus dem Rachen von Scharlachpatienten gewonnen hatten; einige dieser Personen bekamen eine Angina, Scharlach konnte jedoch nicht erzeugt werden. 1923 wiederholten sie die Versuche an Menschen, die sich ebenso, wie vor 2 Jahren, freiwillig zur Verfügung gestellt hatten. In dieser zweiten Versuchsreihe verwandten sie einen Stamm, der vom Finger einer an Wundscharlach erkrankten Schwester gezüchtet war. Sie infizierten 5 Individuen, indem sie 4 Tage alte Bouillonkulturen des eben erwähnten Stammes auf Rachen und Tonsillen verteilten; 3 der Infizierten bleiben völlig gesund, einer bekam eine fieberhafte Angina, aber kein Exanthem; bei dem fünften entwickelte sich 44 Stunden nach der

Beimpfung ein typischer, leichter Scharlach, der durch Angina, Fieber, Leukocytose, Exanthem und Albuminurie charakterisiert war; Schuppung an Händen und Füßen setzte am 10. Tage ein und war nach Ablauf von 4 Wochen beendet; 5 andere Individuen, welche mit *Filtraten* dieses Stammes infiziert wurden (ebenfalls im Rachen), blieben gesund und zeigten weder Angina noch Exanthem.

Eine nochmalige Beimpfung des Rachens von vier dieser letzten Individuen mit lebenden, unfiltrierten Kulturen führte zu einem zweiten Fall von experimentellem Scharlach. Später wurde noch ein drittes Mal die Krankheit experimentell hervorgerufen bei einem Individuum, dessen Haut sich als empfindlich erwiesen hatte, und zwar mit einem Stamm, der Mannit nicht vergor, während die beiden anderen Stämme Mannitvergärer waren.

Nach vielseitigen Untersuchungen gelang es G. und G. DICK 1924, in Bouillonkulturen von Scharlachstreptokokken Substanzen von echtem Toxincharakter nachzuweisen und eine Reihe neuer und wichtiger Tatsachen im Wesen des Scharlachs aufzudecken.

Das Toxin war gewonnen worden von einem Streptokokkenstamm, mit dem die experimentelle Erzeugung von Scharlach am Menschen gelungen war, und zwar durch Filtration einer fünftägigen Streptokokkenkultur mittels Berckefeldfilter¹.

Die Entdeckung des Scharlachstreptokokkentoxins bot die wissenschaftliche Grundlage für

1. eine Hautprobe zur Bestimmung empfindlicher Individuen,
2. die Herstellung eines spezifischen Antitoxins,
3. die aktive Immunisierung empfänglicher Individuen,
4. die Identifizierung von Scharlachstreptokokken.

Bestimmung der Scharlachempfindlichkeit.

Wenn bei Individuen, welche keinen Scharlach durchgemacht haben, geringe Mengen (0,1 ccm einer Verdünnung 1 : 1000) des Toxins intracutan injiziert werden, so zeigt sich an der Injektionsstelle nach 4—6 Stunden eine Rötung, welche an Intensität im Laufe von 18—36 Stunden zunimmt, dann aber rasch verblaßt, so daß nach 48 Stunden meist nur noch eine leichte Pigmentierung zu erkennen ist; manchmal läßt sich auch eine leichte Schuppung wahrnehmen.

Diese Prüfung der Haut wird als DICKSche Reaktion bezeichnet und dient zur Erkennung der Empfänglichkeit für Scharlach; die zu diesem Zweck als geeignet befundene, auf empirischem Wege festgestellte Menge Toxin — 0,1 ccm einer Verdünnung 1 : 1000 — stellt die sogenannte Hautgifteinheit dar. Das für diese Versuche verwandte Toxin wird als Standardtoxin angesehen.

Die Injektionen sollen an der Beugeseite des Unterarms, etwa an der Grenze vom oberen und mittleren Drittel vorgenommen werden; die Reaktion ist bei klarem, hellem Licht nach 24 Stunden zu kontrollieren.

Eine Rötung von mindestens 1 cm Durchmesser ist als positiv zu betrachten. Es werden drei Grade unterschieden:

1. schwach positiv: Rötung ohne Ödem, Durchmesser 1,0—2,0 cm,
2. positiv: deutliche Rötung, leichtes Ödem, Durchmesser 1,5—3,0 cm,

¹ Vgl. Erg. d. Hygiene 11, 258 f. (1930).

3. stark positiv: starke Rötung, Ödem, Druckempfindlichkeit, Durchmesser über 3 cm.

Die positive Reaktion variiert von einem ganz schwachen, eben sichtbaren Rosa bis zu einem intensiven Rot, je nach dem Grad der Empfindlichkeit des Individuums. Die Ausdehnung kann bis 5 cm und darüber im Durchmesser betragen. Die stärksten Reaktionen sind gewöhnlich von einer leichten, oberflächlichen Schwellung, ohne Induration, begleitet. Erfahrungsgemäß werden leichte positive Reaktionen irrtümlicherweise häufig als negativ angesehen.

Die positive DICK-Reaktion unterscheidet sich von der SCHICK-Reaktion dadurch, daß sie kürzere Zeit bestehen bleibt; die SCHICK-Reaktion tritt erst 2—4 Tage nach der Injektion in Erscheinung, die Scharlachstreptokokkentoxin-Reaktionen verschwinden gewöhnlich in 30—48 Stunden; Reaktionen, welche länger anhalten, sind nicht sehr zuverlässig.

Die Zahl der empfindlichen Individuen variiert je nach dem Alter und nach den früheren Scharlachinfektionen oder Infektionsmöglichkeiten. In Volksschulen oder geschlossenen Instituten war die Zahl der Empfindlichen niedrig, ungefähr 15%, in weniger bevölkerten Distrikten oder in jüngerem Alter konnten mehr als 60% Empfindliche gefunden werden. In einer Serie von 10 000 Untersuchungen aller Altersklassen waren 40% positiv, 60% negativ.

Die Individuen, welche eine negative Reaktion zeigen, werden als immun gegen Scharlach betrachtet, da die negative Reaktion auf der Anwesenheit von Antitoxinen im strömenden Blut beruhen soll. Während der Rekonvaleszenz reagieren angeblich die Patienten nur sehr schwach positiv oder negativ.

Wenn die Toxine richtig hergestellt werden, ist es nach Ansicht von G. und G. DICK nicht notwendig, Kontrollen zu benutzen, da Pseudo-Reaktionen ungewöhnlich sind. Es genügt, eine Vergleichsinjektion von Toxin plus Rekonvaleszenten- oder Immunserum vorzunehmen.

Die Hautprobe soll lediglich die Empfänglichkeit für Scharlach anzeigen und ist nicht als diagnostisches Hilfsmittel anzuwenden. G. und G. DICK haben mehrfach darauf hingewiesen, daß der positive Ausfall der Hautprobe für die Diagnose des Scharlachs ungeeignet sei, weil eine vor dem Scharlach positive Reaktion gelegentlich schon in den ersten 48 Stunden der Erkrankung, also noch vor der Entwicklung des Exanthems, negativ werden und in seltenen Fällen nach dem Scharlach zwar abgeschwächt, aber deutlich positiv bestehen bleiben kann. Das Auslöschphänomen dagegen kann in fraglichen Fällen für die Diagnose von Nutzen sein.

Gewinnung von spezifischem Antitoxin.

Durch Immunisierung von Pferden mit sterilem Scharlachstreptokokkentoxin in steigenden Dosen ließ sich ein hochwertiges Scharlachantitoxin gewinnen; die Injektionen wurden subcutan vorgenommen. Die Stärke des Antitoxins wird ausgedrückt durch die Zahl der Hauttestdosen Toxin, welche von 1 ccm Antitoxin neutralisiert werden. G. und G. DICK unterscheiden eine therapeutische und eine prophylaktische Antitoxindosis; die therapeutische soll ungefähr 300 000, die prophylaktische 100 000 neutralisierende Einheiten betragen.

Die frühzeitige Verabfolgung eines hochwertigen Scharlachserums beseitigte die toxischen Erscheinungen, kürzte den Verlauf und verminderte die Schwere und die Häufigkeit der Komplikationen.

Eine therapeutische Dosis ist für leichte und mäßig schwere Fälle ausreichend; innerhalb 12—48 Stunden wurde eine erhebliche Besserung im Allgemeinbefinden erzielt, die Temperatur fiel ab, das Exanthem verschwand. In schweren Fällen, besonders in solchen, die durch Sinusinfektionen kompliziert waren, war es notwendig, eine zweite therapeutische Dosis 18—20 Stunden nach der ersten zu verabfolgen. Bei ganz schweren, toxischen Zuständen kann es erforderlich werden, zwei therapeutische Dosen auf einmal zu geben.

Da der Charakter der einzelnen Epidemien sehr wechselnd ist, werden zu bestimmten Zeiten und an bestimmten Orten verschieden hohe Antitoxindosen zu verabreichen sein.

Den günstigen Einfluß des Serums illustriert eine den Berichten von G. und G. DICK entnommene Tabelle:

	Zahl der Fälle	Ge- storben	Nephritis	Otitis	Otitis und Ma- stoiditis	Schwere Lymph- adenitis
	%	%	%	%	%	%
<i>Mittelschwere Fälle:</i>						
Kontrollserie	35	0	8,5	14,2	8,5	2,9
Mit Antitoxin behandelt .	21	0	0	4,7	0	0
<i>Schwere Fälle:</i>						
Kontrollserie	15	20	20	20	20	33,3
Mit Antitoxin behandelt .	29	3,4	0	6,8	2,4	3,4

Das Scharlachimmunserum ist bei Individuen, welche einer Scharlachinfektion ausgesetzt sind, auch zur *passiven Immunisierung* anwendbar; es wird empfohlen, vor der Injektion Nase und Rachen auf das *Vorhandensein von hämolytischen Streptokokken* zu untersuchen und die *Empfindlichkeit der Haut* gegen Scharlachstreptokokkentoxin zu prüfen. Personen mit negativer Hautreaktion und solche, die positiv reagieren, aber keine hämolytischen Streptokokken in Nase oder Rachen beherbergen, brauchen nicht mit Antitoxin behandelt zu werden. Ist bei Individuen, in deren Nase und Rachen hämolytische Streptokokken nachweisbar sind, die Hautreaktion positiv, so soll prophylaktisch Scharlachantitoxin angewandt werden.

Es ist aber zu beachten, daß der Schutz, den das Antitoxin verleiht, nur von *vorübergehender Dauer* ist und die Immunität infolgedessen auch nur kurze Zeit besteht; sobald das Antitoxin aus dem Körper eliminiert ist, wird die betreffende Person wieder empfänglich für Scharlach. Der Schutz, der durch eine *prophylaktische* Antitoxininjektion erreicht wird, erstreckt sich auf nicht mehr als 10 Tage bis zwei Wochen. Aus diesem Grunde sollte eine aktive Immunisierung angeschlossen werden.

Aktive Immunisierung und Prophylaxe.

In weiteren Versuchen war es G. und G. DICK möglich, zu zeigen, daß Individuen, welche eine positive DICK-Reaktion aufwiesen, also scharlachempfindlich waren, durch wiederholte Injektionen von sterilem Scharlach-

streptokokkentoxin immunisiert werden konnten, so daß in relativ kurzer Zeit die Hautreaktion negativ wurde.

Es ist erforderlich, daß das Toxin für Immunisierungszwecke besonders vorsichtig hergestellt wird und nur eine minimale Menge von fremdem Eiweiß enthält. Die Dosis ist zur Vermeidung unangenehmer Reaktionen allmählich zu steigern. Es wurden folgende Dosen, die subcutan in Intervallen von 5—7 Tagen zu geben sind, empfohlen:

- | | | |
|---------------|----------|---------------|
| 1. Injektion: | 500 | Hauttestdosen |
| 2. „ | : 2 000 | „ |
| 3. „ | : 8 000 | „ |
| 4. „ | : 25 000 | „ |
| 5. „ | : 65 000 | „ |

Durch diese Immunisierung war es möglich, mehr als 90% scharlachempfindlicher Personen so zu immunisieren, daß die Hautprobe negativ und die Empfänglichkeit auf ein Mindestmaß herabgesetzt wurde. Scharlachkrankungen von Personen mit negativer Hautreaktion sind von G. und G. DICK niemals beobachtet worden.

Ein vollkommener Schutz gegen die Scharlachinfektion kann nur dann erwartet werden, wenn die Immunisierung soweit durchgeführt wird, daß die Hautreaktion vollkommen negativ ist; durch eine teilweise Immunisierung soll die Schwere der Krankheitserscheinungen, falls es zu einer Infektion kommt, gemildert werden können.

Zwei Wochen nach der letzten Injektion ist eine neue Hautprobe anzustellen; ist sie noch nicht ganz negativ, so soll die zuletzt injizierte Dosis wiederholt werden.

Unter der großen Zahl scharlachempfindlicher Personen, die immunisiert wurden, traten nur gelegentlich lokale Reaktionen, bestehend in Rötung und Schwellung, auf; sie pflegten aber im Laufe von 48 Stunden wieder zu verschwinden. Nekrosen oder Abscesse wurden nicht beobachtet. Dagegen kam es hier und da, entsprechend dem jeweiligen Grad der Empfindlichkeit, zu Allgemeinreaktionen mit Übelkeit, Erbrechen und Temperatursteigerung. Manchmal trat auch ein leichtes scarlatinöses Exanthem in Erscheinung; das war aber nur bei besonders empfindlichen Personen der Fall, vornehmlich nach Injektion der 1., 2. oder 3. Dosis; wenn später bereits ein genügender Immunitätsgrad erreicht war, blieben ähnliche Reaktionen aus.

Genauere Angaben über die Dauer der durch aktive Immunisierung hervorgerufenen Immunität sind zur Zeit noch nicht möglich; G. und G. DICK vermuten, daß sie der Immunität gegen Diphtherie entspricht, wie sie durch Toxin-Antitoxin-Injektionen hervorgerufen wird.

Die Maßnahmen, die erforderlich sind, den Scharlach in Familien, Schulen oder Instituten zu verhüten, richten sich danach, ob Scharlach zu der entsprechenden Zeit gerade epidemisch ist oder nicht. Es ist im allgemeinen einfacher, während der Sommermonate aktiv zu immunisieren, also zu einer Zeit, in der die Scharlachmorbidity gering ist, als im Winter, wenn die Gefahr einer Scharlachinfektion größer ist.

Prüft man bei einer größeren Anzahl von Individuen, z. B. in einer Schule, die Scharlachempfindlichkeit zu einer Zeit, in der Scharlach nicht besteht, so

ist es nur notwendig, die Hautinjektionen vorzunehmen und die Personen zu immunisieren, welche eine positive Reaktion aufweisen.

Besteht aber zu der Zeit, in welcher die Untersuchungen vorgenommen werden, Scharlach, so kompliziert sich die Lage in gewisser Weise. Neben den Toxinempfindlichkeitsprüfungen ist das Sekret von Nase und Rachen auf *Blutagar* auszustreichen. Je nach dem Gehalt der Kulturen an hämolytischen Streptokokken sind eine infizierte und eine nichtinfizierte Gruppe zu unterscheiden.

Von größter praktischer Wichtigkeit ist die Frage, ob die in Nase oder Rachen nachgewiesenen hämolytischen Streptokokken als Scharlachstreptokokken angesehen werden dürfen oder einem anderen Typ hämolytischer Streptokokken zuzurechnen sind. Die Feststellung der Spezifität der Scharlachstreptokokken, die mit Hilfe der Neutralisation des Toxins durch Antitoxin nach den Angaben der amerikanischen Autoren durchführbar ist, stellt ein umständliches und zeitraubendes Verfahren dar; technisch ist es auch gar nicht möglich, jeden einzelnen Stamm aus den Kulturen auf Scharlachspezifität zu prüfen.

Nach Ansicht von G. und G. DICK ist es in der Praxis in der Mehrzahl der Fälle nicht nötig, die Prüfung auf Spezifität vorzunehmen, sondern nur in einzelnen Fällen, z. B. bei Dauerbefunden von hämolytischen Streptokokken im Rachen, also bei Dauerträgern.

Sie halten sich aber auch ohne nähere Prüfung der einzelnen Stämme für berechtigt, diejenigen Personen, die einen positiven Befund von hämolytischen Streptokokken im Rachen aufweisen, als besonders gefährdet zu betrachten, da sich — wenn die Untersuchungen zur Zeit einer Scharlachepidemie vorgenommen werden — unter diesen hämolytischen Streptokokken des Rachens bei Individuen in der Umgebung von Scharlachkranken mit großer Wahrscheinlichkeit auch Scharlachstreptokokken befinden.

Berücksichtigt man weiter die Hautempfindlichkeit, so wird die infizierte Gruppe eine Anzahl von Individuen enthalten, welche eine negative Hautreaktion aufweisen, also immun gegen Scharlach sind; es ist unwahrscheinlich, daß diese Individuen selbst Scharlach bekommen werden; sie sind aber als relativ immune Scharlachstreptokokkenträger zu betrachten, die in der Lage sind, andere zu infizieren; sie bedürfen selbst keiner Behandlung, sind aber in Quarantäne zu halten, bis alle Personen mit positiver Hautreaktion immunisiert sind.

In der infizierten Gruppe werden sich außerdem Individuen mit positiver Hautreaktion — also scharlachempfindliche — befinden. Diese sind in Gefahr, an Scharlach zu erkranken und sollen daher entweder sofort eine prophylaktische Dosis Antitoxin erhalten oder sorgfältig überwacht werden, damit sie beim ersten Auftreten von Halsschmerzen, Übelkeit oder Fieber mit einer therapeutischen Antitoxindosis behandelt werden können. Man soll versuchen, diese Individuen unter allen Umständen aktiv zu immunisieren.

In der nichtinfizierten Gruppe wird man ebenfalls Personen mit negativer Hautprobe finden; diese bedürfen keiner Behandlung; es besteht allerdings die Möglichkeit, daß sie durch Berührung mit Infizierten selbst infiziert und dadurch immune Streptokokkenträger werden.

Daneben wird diese Gruppe auch scharlachempfindliche Individuen in sich schließen, bei welchen die aktive Immunisierung sofort einzuleiten ist.

Die Quarantäne zwischen Infizierten und Nichtinfizierten soll solange durchgeführt werden, bis die Immunisierung aller Scharlachempfindlichen vollendet ist.

Kulturen aus Nase und Rachen sollen einmal wöchentlich in der infizierten Gruppe wiederholt werden; entsprechend dem Ausfall der Kulturen sind diejenigen Individuen, deren Abstriche negativ werden, der nichtinfizierten Gruppe zu überweisen. Nachdem die nichtinfizierte Gruppe die 5. immunisierende Dosis erhalten hat, kann die Quarantäne aufgehoben werden.

Die Hautprüfungen sind zwei Wochen später zu wiederholen.

Wenn es nicht möglich ist, Rachenabstriche auf Blutagar anzulegen, so ist die Kontrolle einer Scharlachepidemie erheblich schwieriger. Auf alle Fälle ist die Hautempfindlichkeit zu prüfen und je nach dem Ausfall ist eine Einteilung in empfindliche und unempfindliche Individuen vorzunehmen.

Personen mit positiver Hautreaktion sind genau zu beobachten und sollen bei dem ersten Eintreten von Halsschmerzen, Fieber und Übelkeit eine therapeutische Antitoxindosis erhalten; dann ist sofort mit der aktiven Immunisierung zu beginnen.

Da es ohne Kultur nicht möglich ist, die Streptokokkenträger zu erkennen und zu isolieren, so befinden sich die Personen mit positiver DICK-Reaktion solange in Gefahr, infiziert zu werden und an Scharlach zu erkranken, bis die Immunisierung vollendet ist.

Wenn eine Infektion in einer Familie oder in einem Institut vorliegt, so ist es von großem Wert, Kulturen aus Nase und Rachen von möglichst vielen Individuen anzulegen, um alle gesunden, immunen Streptokokkenträger aufzufinden.

Diese Verhütungsmaßnahmen sind von G. und G. DICK jahrelang im Privathaus, in Krankenhäusern, Schulen und Instituten durchgeführt worden mit dem Erfolg, daß Scharlacherkrankungen von Ärzten, Schwestern und Pflegepersonal in den Infektionsabteilungen großer Krankenhäuser kaum mehr vorgekommen sind; in Schulen und Instituten, in denen jährlich Epidemien aufzutreten pflegten, wurden günstige Erfolge hinsichtlich der Morbiditätsziffer erzielt. In Familien, in denen ein Mitglied an Scharlach erkrankt war, ließ sich das Auftreten weiterer Scharlachfälle vermeiden.

Identifizierung der Scharlachstreptokokken.

Die Diagnose der Scharlachstreptokokken, d. h. der Nachweis, daß ein bestimmter Stamm von *Str. pyog. hämol.* als „Scharlachstreptococcus“ anzusprechen ist, soll auf folgende Weise gelingen:

Man stellt von dem fraglichen Stamm ein Toxin her, verdünnt es mit steriler Kochsalzlösung bis 1 : 500; je 1 ccm dieser Verdünnung wird mit 1 ccm physiologischer Kochsalzlösung und 1 ccm Rekonvaleszentenserum gemischt; man injiziert dann bei einer Person mit positiver DICK-Reaktion 0,1 ccm jeder Mischung intracutan und macht zu gleicher Zeit eine Kontrollinjektion von 0,1 ccm Standardtoxin, Verdünnung 1 : 1000.

Gibt die Mischung mit Kochsalz eine positive Reaktion, die mit Rekonvaleszentenserum dagegen eine negative, so ist nach Ansicht von G. und G. DICK der Schluß zulässig, daß der betreffende Stamm ein Toxin bildet, welches von Rekonvaleszentenserum neutralisiert wird; die Tatsache der Neutralisierung soll zu der Annahme berechtigen, daß es sich bei dem fraglichen Stamm um einen Scharlachstreptococcus handelt.

Da die Intensität des Toxinbildungsvermögens der einzelnen Stämme variiert, besteht auch eine erhebliche Differenz in der Stärke der Toxine und dementsprechend in dem Ausfall der Hautreaktionen. Wenn daher ein Toxin eine stärkere Reaktion gibt als das Standardtoxin, so kann es notwendig werden, eine stärkere Verdünnung von dem Filtrat herzustellen, um eine vollkommene Neutralisation zu erreichen.

Wenn die Reaktion der Filtratkochsalzverdünnung 1 : 1000 negativ ist, so sind in derselben Weise Intracutanproben mit geringeren Verdünnungen bis 1 : 50 und mit unverdünntem Toxin anzustellen; erst wenn die Reaktionen auch in diesen Verdünnungen negativ sind, ist die Annahme berechtigt, daß der betreffende Stamm kein spezifisches Toxin bildet.

Anstatt Rekonvaleszentenserum ist auch Scharlachimmenserum zur Neutralisierung der Toxine verwendbar; in diesem Fall ist außer der Toxinkochsalz-, der Toxin-Antitoxinmischung und dem Standardtoxin noch eine Mischung von Antitoxin und Kochsalz (gleiche Teile) zu injizieren, um eine Serumreaktion auszuschließen.

C. Die Beurteilung der neuen Scharlachprobleme.

Die wertvollen Arbeiten von G. und G. DICK und von DOCHEZ bildeten den Ausgangspunkt zahlreicher Nachuntersuchungen und befruchteten in den folgenden Jahren die Streptokokkenforschung nicht nur in Amerika, sondern auch in Europa in außerordentlichem Maße.

Es ist verständlich, daß die Lehre von der Spezifität des *Scharlachstreptokokkentoxins*, durch welche die Streptokokkenätiologie sichergestellt schien, bei Klinikern und Bakteriologen lebhaftes Interesse fand, wenn man sich vergegenwärtigt, wie zahllose Forscher sich seit 40 Jahren auf dem Wege experimenteller und klinischer Studien mit dem Zusammenhang von Scharlach und Streptokokken beschäftigt haben.

Naturgemäß steht daher auch bei einem großen Teil der Arbeiten der letzten Jahre die *spezifische Streptokokkenätiologie* des Scharlachs im Mittelpunkt; es wurden erneut bakteriologische Untersuchungen an Streptokokken aus dem Rachen von Scharlachkranken, Scharlachrekonvaleszenten und Gesunden, ferner tierexperimentelle Versuche mit solchen Stämmen und ihren Toxinen in ausgiebiger Weise unternommen. Es ergab sich daraus die Notwendigkeit, auch hämolysierende Streptokokken anderer Herkunft auf ihr Toxinbildungsvermögen zu untersuchen, um entscheiden zu können, ob die Toxine der einzelnen Streptokokkenarten als spezifisch anzusehen und für Differenzierungszwecke verwendbar seien. Solche Untersuchungen sind gerade heute, wo die Frage der Artverschiedenheit der Streptokokken nach Ansicht so mancher Bakteriologen im unitaristischen Sinne gelöst zu sein schien, von besonderer Wichtigkeit.

In großen Versuchsreihen von intracutanen Injektionen der Streptokokkenkulturfiltrate wurde die *praktische Verwertbarkeit der DICK-Reaktion* nachgeprüft.

Die günstigen therapeutischen Erfolge mit antitoxischen Seren führten zu Versuchen, den amerikanischen gleichwertige Sera herzustellen.

Vielerorts ist man auch bemüht gewesen, sich von der Möglichkeit und von dem Wert der aktiven Immunisierung zu überzeugen.

Wir werden im folgenden zunächst über die wichtigsten Arbeiten berichten, die sich mit der DICK-Reaktion und mit der Toxinbildung der hämolytischen Streptokokken befassen. Dann soll auf die Frage der Diagnostik der Scharlachstreptokokken und auf die Bewertung der Streptokokkenbefunde in der Praxis näher eingegangen werden. Anschließend wird eine Darstellung der bisher als Scharlacherreger angesprochenen Mikroorganismen folgen.

Bei der ungeheuren Zahl der Veröffentlichungen, die nicht nur in Amerika, sondern auch in den europäischen Ländern im Anschluß an die amerikanischen Arbeiten erschienen sind, ist es an dieser Stelle nicht möglich, alle Autoren zu berücksichtigen; es ist aber Wert darauf gelegt worden, möglichst diejenigen Arbeiten — vor allem des Auslandes — in ausführlicher Weise unserer Darstellung einzufügen, welche für die Klärung mancher bisher ungelösten Probleme in der Scharlachfrage bedeutsam erschienen.

1. DICKsche Reaktion.

Bei der Prüfung der Reaktionsfähigkeit der Haut auf Kulturfiltrate hämolyzierender Scharlachstreptokokken wurden zahlreiche mit den Untersuchungsergebnissen von G. und G. DICK übereinstimmende Resultate erzielt.

So bestätigte ZINGHER auf Grund ausgedehnter Untersuchungen, daß die DICK-Reaktionen in den Frühstadien des Scharlachs meist positiv sind und im Laufe der Rekonvaleszenz, aber nicht vor dem 6.—10. Tag, negativ werden. Im Beginn des Scharlachs ist die Reaktion nach seinen Erfahrungen nicht so stark positiv, wie sie bei Gesunden gefunden wird, da, wie ZINGHER annimmt, beim Ausbruch der klinischen Erscheinungen schon eine gewisse Menge Antitoxin vorhanden ist.

Schüler aus Privatschulen waren in viel höherem Grade DICK-positiv, als Kinder desselben Alters aus öffentlichen Schulen (83% zu 18%); das aus ländlichen Bezirken stammende Pflegepersonal zeigte mehr positive Reaktionen, als das aus New York gebürtige. ZINGHER glaubt, daß in der Großstadt mehr Gelegenheit besteht, mit Patienten und Scharlachstreptokokkenträgern in Berührung zu kommen und daß möglicherweise die auf diese Weise entstandenen leichten Infekte zu einer Immunität geführt haben. Bei 7% der Rekonvaleszenten war die Reaktion positiv.

Je nach dem Alter fiel die DICK-Reaktion folgendermaßen aus:

Alter	Zahl der Untersuchten	DICK-positiv %
0—6 Monate . . .	29	44,8
6—12 „ . . .	42	64,2
1—2 Jahre . . .	123	70,7
2—3 „ . . .	140	67,8
3—4 „ . . .	207	59,4
4—5 „ . . .	237	46,4
5—10 „ . . .	1475	35,4
10—15 „ . . .	1690	25,4
15—20 „ . . .	285	26,3
über 20 „ . . .	342	17,9
	4570	34,4

Von ZINGHER stammt auch eine Beobachtung über das Verhalten einer 7—10 Tage alten positiven Reaktion bei einem Individuum, das unmittelbar nach der Injektion an Scharlach erkrankte; der Bezirk, den die Reaktion eingenommen hatte, blieb während der

Dauer des Exanthems vollkommen blaß; es trat hier ein auf lokaler, aktiver Immunität beruhendes Auslöschphänomen in Erscheinung; ähnliches sah auch ZOELLER.

ZINGHER wies auf die Notwendigkeit hin, eine Kontrollinjektion von Toxin vorzunehmen, das eine Stunde lang bei 100 Grad erhitzt war, um auf diese Weise unspezifische Proteinreaktionen ausschließen zu können.

PERKINS stellte folgende Prozentzahlen zusammen:

16 000 unausgewählte Personen	34%	positiv,	66%	negativ
10 000 Personen ohne Scharlachanamnese	40%	„	60%	„
1 000 Personen mit Scharlachanamnese	14%	„	86%	„
735 Rekonvaleszenten	8%	„	92%	„
42 Scharlachranke in spätem Stadium	12%	„	88%	„
600 Scharlachranke in frühem Stadium	77%	„	23%	„

Es handelte sich dabei stets um Personen aller Altersklassen.

3700 unausgewählte Kinder unter 16 Jahren	47%	positiv,	53%	negativ
900 unausgewählte Erwachsene	21%	„	79%	„

JOHAN fand bei 9275 Reaktionen einen strengen Parallelismus mit ZINGHER; im ganzen lagen seine Werte aber etwas höher, als die in Amerika gefundenen; er hält es für wichtig, zwischen schwachen, mittelstarken und starken Reaktionen zu unterscheiden, je nachdem die entzündliche Rötung 1,0—2,0 cm, 2,0—3,0 cm oder über 3 cm im Durchmesser beträgt.

FRANK berichtete aus der SCHOTTMÜLLERSchen Klinik, daß bis zum 7. Tage 95% eine positive Hautreaktion aufwiesen und nur 5% eine negative. Zur Zeit der Entlassung waren von 240 bei der Aufnahme DICK-positiven Individuen 223 negativ, also 93% waren negativ geworden; bei einem kleinen Teil wurde die Reaktion erst in der 4.—6. Woche negativ, während die überwiegende Mehrzahl am 21. Tage nicht mehr positiv reagierte. Als wichtig wird hervorgehoben, daß ein Wechsel im Ausfall der Reaktionen bei wiederholter Anstellung, also ein Umschlagen der negativ gewordenen in eine positive, innerhalb der Beobachtungszeit nicht gesehen wurde.

DYER, CATON und SOCKRIDER konnten in Übereinstimmung mit den Angaben von ZINGHER, DEBRÉ und LAMY nachweisen, daß die Zahl der Individuen mit positiver Reaktion auf dem Lande höher war als in der Stadt, bei Wohlhabenden größer als bei armer Bevölkerung, in scharlachfreien Gegenden höher als in Bezirken, wo der Scharlach endemisch ist; bei Knaben war die Immunität größer als bei Mädchen; bei Prüfung von 2 oder mehr Kindern in einer Familie war das Ergebnis meist gleichsinnig. Fiel die Reaktion verschieden aus, so war das jüngere Kind meist DICK-positiv, das ältere negativ.

Auch viele andere Autoren erkennen die Brauchbarkeit der DICKschen Reaktion für die Erkennung der Scharlachempfindlichkeit an und bestätigen im allgemeinen die Angaben von G. und G. DICK (PARK, BIRKHAUG, BRANCH und EDWARDS, GATEWOOD, ZOELLER, KER, BROKMAN, HIRSZFELD und PRZESMYCKI, ROBERTSON, SPARROW, OKELL und BAXTER, O'BRIEN und OKELL, NESBIT, ROSEN, SADOVSKI und KOROBICINA, SMITH, BOKAY, STRÖSSNER, DEBRÉ und LAMY, SCHULTZ, GRAHAM, KINLOCH, SMITH und TAYLOR).

Im Gegensatz zu den übereinstimmenden Ergebnissen stehen die Angaben über gewisse *Unstimmigkeiten* der DICKschen Reaktion.

KIRKBRIDE und WHEELER prüften vergleichsweise an demselben Individuum DICK- und DOCHEZ-Standardtoxin und fanden es gegen das letztere empfindlich, gegen das erstere aber unempfindlich.

Eine *individuelle Verschiedenheit* der Giftempfindlichkeit bei Individuen mit positiver DICK-Reaktion wurde auch von anderer Seite beobachtet (S. MEYER, FANCONI u. a.).

Weiter konnte eine Reihe von Autoren die von den Amerikanern betonten Gesetzmäßigkeiten nicht feststellen; sie fanden sowohl bei frischen Scharlachfällen als bei Scharlach-Rekonvaleszenten ganz andere Verhältniszahlen der positiven Reaktionen als die amerikanischen Forscher.

So wurde verschiedentlich die Zahl von Individuen, welche nach überstandenem Scharlach noch eine positive Reaktion aufwiesen, unverhältnismäßig groß gefunden; OKELL und PARISH sahen unter 20 Studenten in 65%, KUNDRATITZ unter 26 Kindern mit Scharlach in der Anamnese in 46%, DYER, CATON und SOCKRIDER sogar in 77%, BELIKOFF in 33,3% DICK-positive Reaktionen. Nach S. MEYER blieb die Reaktion bei 23,2% der von ihr untersuchten Kinder auch nach dem 10. Tage positiv, bei einigen sogar bis zum 42.

Diese auffallend hohen Prozentzahlen lassen sich kaum durch falsche anamnestische Angaben erklären; es ist aber daran zu denken, daß für diese Ergebnisse möglicherweise die bei der Injektion angewandte Technik verantwortlich zu machen ist, vielleicht auch eine verschiedene Wertigkeit der verwendeten Kulturfiltrate oder eine fehlerhafte Beurteilung der Reaktionen.

Daß nach Abklingen einer Scharlacherkrankung eine positive Hautreaktion zurückbleibt, wird gewöhnlich damit begründet, daß diese Individuen schlechte Immunstoffbildner seien; in derselben Weise werden auch die — im Durchschnitt etwa 10% betragenden — positiven DICK-Reaktionen solcher Individuen erklärt, die viele Jahre vorher einen Scharlach durchgemacht haben.

Von anderer Seite wurden *wechselnde Resultate* bei wiederholter Anstellung der Reaktion an demselben Individuum beschrieben; so berichten außer JUNDELL auch NOBEL und OREL über je einen Fall, bei dem am 12. bzw. 13. Krankheitstag die Reaktion negativ, am 35. und 37. Tage wieder positiv ausfiel. ABRAMSON meint, daß sich derartige Abweichungen bei der DICKschen Reaktion nicht durch klinische Gesichtspunkte erklären lassen.

KRAMÁR und FRANCSIZSCHI beobachteten bei wiederholten Prüfungen der Reaktionen an denselben Individuen ebenfalls Änderungen im Ausfall; sie glauben, daß solche „*Spontanschwankungen*“ bei heruntergekommenen und Infektionen ausgesetzten Individuen häufiger zu beobachten seien als bei Gesunden. Auch PROGULSKI und REDLICH sind der Ansicht, daß die DICK-Reaktion großen spontanen Schwankungen unterworfen sei, und daß ihr Wert für die Praxis dadurch wesentlich beeinträchtigt werde. Ähnliche Auffassungen vertreten auch TOOMEY, BRAUN und HALPERIN und ROBERTSON.

JOHAN sah, daß im Laufe von 6 Monaten bei 9% DICK-negativen Individuen die Reaktion positiv wurde; MALMBERG und JACOBSONH beobachteten innerhalb 4—6 Wochen sogar bei 20% einen Umschlag der negativen in die positive Reaktion.

TEZNER und UNGAR halten die DICKsche Reaktion für unzulänglich, weil die Empfindlichkeit der Haut gegenüber Toxinen durch *unspezifische Vorgänge* beeinflusst werde. Der Wechsel der Reaktionen sei leichter durch *unspezifische Empfindlichkeitsänderungen* der Haut als durch Änderungen der Toxinwirkung zu erklären.

Von manchen Forschern wird die *Spezifität* der Reaktion bezweifelt; sie sind der Ansicht, daß der Umschlag der positiven Reaktion in eine negative nicht nur durch die Bildung von Antitoxin hervorgerufen werde, sondern auch auf dem Einfluß *akuter und chronischer Infektionen* beruhen könne (FRENKEL und MARGOLIS, PARAF, NOBEL und OREL, NOBEL und SCHÖNBAUER u. a.).

PARAF sah, daß durch Erkrankung an *Masern* bei 17 Fällen die Reaktion negativ wurde und hält es für möglich, daß Streptokokken, die häufiger als Mischinfektionserreger bei Masern anzutreffen seien, den Umschlag bewirkt haben.

Eine ähnliche Einwirkung sahen NOBEL und SCHÖNBAUER durch Überstehen von *Variellen*; auch nach den Beobachtungen von BUSCHMANN wird die DICK-Reaktion durch *Varicellen* unregelmäßig und unzuverlässig. Durch LOUROS-Vaccine, die aus Stämmen virulenter, toxinbildender, hämolysierender Puerperalstreptokokken gewonnen war, sah derselbe Autor eine positive DICK-Reaktion negativ werden.

MINERVIN und BELKE sahen dasselbe durch eine *Typhusvaccine*, BIELING durch *Impfmalaria* eintreten; MASLAKOWETZ erklärt diese Wirkung der Typhusvaccine mit einer Herabsetzung der Hautreaktivität; das Verschwinden der positiven DICK-Reaktion sei unspezifisch und entspreche dem negativen Ausfall der PRUQUET-Reaktion nach Masern.

KLEINSCHMIDT nimmt an, daß im Exanthemstadium bei *Masern* ein *anergischer* Zustand der Haut eintrete und daß auf diese Weise die negative DICK-Reaktion bei Masern ihre Erklärung fände.

Im Sinne einer unspezifischen Umstimmung sprechen auch Versuche von BROKMAN, welcher durch Injektionen steriler TAROZZI-NOGUCHI-Nährböden den Wechsel von positiven in negative Reaktionen herbeiführen konnte.

Nach DEBRÉ, LAMY und BONNET entspricht das bei Hautexanthenen, besonders bei Masern beobachtete Verschwinden der positiven DICK-Reaktion nicht dem Vorgange, wie er sich während des Krankheitsverlaufes bei Scharlach abspielt; denn die Reaktion war nur vorübergehend negativ geworden und fiel 20 Tage nach dem Verschwinden des Masernexanthems wieder *positiv* aus. Dasselbe Phänomen soll bei den meisten Erythemen, auch bei den durch ultraviolette Strahlen hervorgerufenen zustande kommen; in ähnlicher Weise verschwinde die Tuberkulinreaktion (Cutanreaktion) nach einem durch ultraviolette Strahlen verursachten Erythem.

Auch COOKE sah, daß während einer Masernepidemie im Laufe des akuten Stadiums der Erkrankung die Hautempfindlichkeit erheblich geringer wurde, während der Rekonvaleszenz aber wieder zunahm. Er weist darauf hin, daß dieser anergische Zustand der Haut bzw. der Verlust der Empfindlichkeit viel Ähnlichkeit habe mit der Unempfindlichkeit, die man gegenüber Pferdeserum und Tuberkulin in demselben Stadium der Masernerkrankung beobachtet hat.

BROKMAN und MAYZNER injizierten bei 10 empfindlichen Kindern Kulturfiltrate von Streptokokken oder abgetötete Streptokokken und erzielten dadurch bei 8 Kindern eine Unempfindlichkeit, die bei 3 innerhalb 18 Tagen bestehen blieb, bei 5 sich wieder änderte. 4 Kinder mit negativer Reaktion wurden innerhalb 48 Stunden durch ähnliche Injektionen DICK-positiv.

NOBEL und SCHÖNBAUER gingen der Frage nach, wieweit der Ausfall der DICK-Reaktion durch chronische und akute Erkrankungen verändert würde. In 39 von 42 Krankheitsfällen war die Reaktion vor und nach der Erkrankung gleichsinnig positiv und nur in 2 Fällen sicher, in einem unsicher negativ geworden.

PAUNZ und CSOMA machen für den Ausfall der Reaktion die *Stärke der Toxinlösungen*, gewisse Infektionskrankheiten und die Proteinempfindlichkeit der Haut verantwortlich. PERKINS sieht in der DICK-Reaktion eine quantitative Probe; Änderungen in der Zahl der zur Injektion verwandten Hauteinheiten verschieben das Verhältnis der positiven und negativen Reaktionen. Bei wirklich immunen Individuen wird der negative Ausfall der Reaktion auch durch eine starke Vermehrung der Hauteinheiten nicht beeinflußt; bei einer zahlenmäßig kleinen Reihe empfindlicher Personen trat bereits durch Bruchteile einer Hauteinheit eine erhebliche Reaktion auf; bei vielen Menschen bestehen große Schwankungen im Ausfall der Reaktion, je nachdem man zwischen einer und 10 Hauteinheiten variiert.

Der Wert der DICK-Reaktion als Kontrolle für die Scharlachempfindlichkeit wird nach Ansicht mancher Autoren eingeschränkt durch die Beobachtung, daß DICK-negative Individuen an Scharlach erkrankten und DICK-positive gesund blieben, auch wenn sie mit Scharlachpatienten in Kontakt gekommen waren.

So sahen FANCONI, TODOROVIĆ, NOBEL und OREL, VAS, BROWN und JOE DICK-negative Kinder an Scharlach erkranken; dagegen weisen S. MEYER und KRAMÁR und FRANCZISZCZI darauf hin, daß DICK-positive Personen, zum Teil mit hämolytischen Streptokokken im Rachen, mehrmals einer Scharlachinfektion ausgesetzt waren, ohne zu erkranken.

Das Auftreten von Scharlach bei Individuen mit DICK-negativer Reaktion läßt sich vielleicht mit der Annahme erklären, daß eine besonders schwere Infektion mit sehr virulenten Keimen in der Lage ist, den vorhandenen Schutz zu durchbrechen (DEICHER).

Pseudoreaktionen sollen nach Ansicht von NOBEL und OREL nur bei tuberkulinpositiven Kindern auftreten; die Autoren fanden unter 199 PIRQUET-positiven Kindern 56 (28,1%) Pseudoreaktionen. Diese Beobachtungen wurden von SZIRMAI nicht bestätigt. ZINGHER konnte in 34—41%, FRENKEL und MARGOLIS in 55% Pseudoreaktionen feststellen. v. GRÖER hält den Begriff einer Pseudo-DICK-Reaktion überhaupt für irrig, da die Wirkung der Kulturfiltrate nicht primärtoxisch, sondern allergisch sei.

Von ZOELLER sind eingehende ätiologische Studien über die *Rassenimmunität* gegen Scharlach unter Zugrundelegung der DICKschen Reaktion angestellt worden; Angehörige der gelben Rasse, der eine natürliche Immunität gegen Scharlach eigentümlich ist, wiesen fast durchweg negative Hautreaktionen auf. Dagegen fanden SHERWOOD, NIGG und BAUMGARTNER, welche die DICK-Reaktion bei Indianern untersuchten, daß diese im Kindes-

alter ebenso häufig positiv ausfiel wie bei der weißen Rasse, bei Erwachsenen dagegen nur halb so häufig wie bei erwachsenen Weißen.

Aus den letzten Mitteilungen ist zu entnehmen, daß bei der Prüfung der DICKSchen Reaktion manche Unregelmäßigkeiten und Ausnahmen beobachtet worden sind. Es ist mit großen Schwierigkeiten verknüpft, die widersprechenden Untersuchungsergebnisse im einzelnen zu klären und unter einheitlichen Gesichtspunkten zusammenzufassen. Ebenso schwer ist es, zu beurteilen, wieweit Fehler in der Technik der Injektionen oder die Verwendung ungeeigneter bzw. verschieden starker Toxine für die abweichenden Resultate verantwortlich gemacht werden können.

Zweifellos wird durch die Erfahrung einer großen Anzahl von Autoren bestätigt, daß der Ausfall der DICKSchen Reaktion einen *Aufschluß über die Empfindlichkeit der Haut gegen Kulturfiltrate von Streptokokken aus Scharlachfällen zu geben vermag.*

Nach unserer Ansicht zeigt die *DICK-Reaktion nicht die Empfänglichkeit für eine Scharlachstreptokokken-Infektion als solche schlechthin an, sondern nur die Reaktionsfähigkeit der Haut auf das Toxin der Streptokokken, die aus Rachen, Blut und sekundären Eiterungen von Scharlachpatienten isoliert sind.*

Denn es läßt sich regelmäßig beobachten, daß Komplikationen, welche durch Scharlachstreptokokken hervorgerufen werden, auch nach dem Negativwerden der DICK-Reaktion entweder bestehen bleiben oder neu auftreten können; die jedem Kliniker bekannte Tatsache, daß das Pflegepersonal, welches eine negative DICK-Reaktion aufweist und somit als scharlachimmun gilt, häufig an Streptokokkenanginen und anderen Streptokokkeninfektionen, aber nie an Scharlach erkrankt, läßt sich nur dadurch erklären, daß diese Personen unempfindlich sind gegen die durch das Toxin hervorgerufene Erkrankung, d. h. gegen Scharlach, aber nicht gegen Infekte durch die Scharlachstreptokokken selbst.

Bei dieser Auffassung über das Wesen der DICK-Reaktion kann mit Rücksicht auf die Ergebnisse großer Versuchsreihen als gesichert angenommen werden, daß die DICKSche Reaktion im allgemeinen ein brauchbares Mittel für die Feststellung der Empfindlichkeit gegen die Toxine von Scharlachstreptokokken darstellt, vorausgesetzt, daß *frische und klinisch einwandfrei ausgewertete Toxine zur Anwendung kommen.*

TOOMEY, BRAUN und HALPERIN nehmen denselben Standpunkt ein. DEBRÉ, LAMY und BONNET, die vergleichende Untersuchungen zwischen der DICK-Reaktion und dem Antitoxingehalt des Serums anstellten, behaupten, daß zwischen dem Ausfall der Hautreaktion und dem Gehalt des Serums an Immunkörpern enge Beziehungen bestehen. Sie fanden den Gehalt an Antitoxin um so größer, je höher die Zahl von Hauteinheiten war, welche zur Erzeugung einer positiven Hautreaktion benötigt wurde. MCENTEE meint, daß die negative DICK-Reaktion einen hohen Grad von antitoxischer Immunität, die positive einen Mangel an zirkulierendem Antitoxin anzeige; allerdings sei der positive Ausfall nach seiner Ansicht nicht gleich bedeutend mit einer Empfänglichkeit für Scharlach; denn der betreffende Patient könne auf das Toxin anderer aus Scharlachfällen gezüchteter Streptokokken negativ reagieren, d. h. er könne doch immun sein oder einen mehr oder weniger hohen Grad bakterieller Immunität aufweisen. *Polyvalente Toxine* seien daher für die Feststellung der Empfindlichkeit am sichersten.

Versager werden wie bei jeder biologischen Probe auch bei der DICK-Reaktion nicht fehlen. Andererseits braucht nicht unbedingt jedes Individuum mit positiver DICK-Reaktion an Scharlach zu erkranken, wenn es einer Infektion ausgesetzt ist. Daß in einzelnen Fällen Individuen mit negativer Hautprobe

gelegentlich sich Scharlach zugezogen haben, wie aus den Mitteilungen hervorgeht, spricht nicht gegen den Wert der Reaktion im großen und erklärt sich zwanglos, wenn man annimmt, daß der Schutz des Antitoxingehaltes des Blutes gegen Infektionen mit Stämmen, die besonders starke Toxine bilden, manchmal nicht ausreicht.

Daß die epidemiologischen Erfahrungen im großen nicht im Gegensatz stehen zu den Ergebnissen größerer Versuchsreihen, spricht ebenfalls zum mindesten für Zusammenhänge zwischen positiver DICK-Reaktion und Scharlachempfindlichkeit.

Dagegen fanden CIUCA, BALTEANU und THOMA, welche die Beziehungen zwischen der DICK-Reaktion und anderen Immunitätsreaktionen untersuchten, daß der *Ausfall der Reaktion keineswegs den jeweiligen Stand der Immunität anzeige*; sie sahen niemals eine Übereinstimmung zwischen DICK-Reaktion, Auslöschphänomen, Agglutination und Komplementbindung.

Auch anderen Autoren erscheint es sehr fraglich, ob man berechtigt ist, das Wesen der DICK-Reaktion in der oben geschilderten Weise zu erklären.

Geht man von der Voraussetzung aus — wie es die Amerikaner tun —, daß die DICK-Reaktion ein Analogon zur SCHICK-Reaktion darstelle, so ist es zur Beseitigung mancher Unklarheiten notwendig, einem anderen Punkt, der für den Vergleich beider Reaktionen von großer Wichtigkeit ist, erhöhte Aufmerksamkeit zu schenken, nämlich dem *Gehalt des Blutserums DICK-positiver und DICK-negativer Individuen an antitoxischen Substanzen*. Bekanntlich findet man bei Personen mit positiver SCHICK-Reaktion kein Diphtherieantitoxin im Blut, bei solchen mit negativer Reaktion ist dagegen der Nachweis im allgemeinen möglich.

Prüft man nun das Serum DICK-positiver Erwachsener auf das Vorhandensein von Antitoxin in der Weise, daß man es kombiniert mit DICK-Toxin intracutan injiziert, so findet man in der Tat, daß der positive Ausfall der Reaktion gewöhnlich nicht beeinflußt wird, d. h., das Blutserum DICK-positiver Individuen enthält keine Antitoxine; dagegen besitzt das Serum DICK-negativer erwachsener Individuen infolge seines Antitoxingehaltes gewöhnlich die Fähigkeit, das DICK-Toxin zu binden. Es kommen aber — und das ist sehr wesentlich — Ausnahmen vor; man findet auch Sera DICK-positiver Personen, die giftbindende Qualitäten besitzen.

Bei genauerer Prüfung der Sera DICK-negativer Individuen in größeren Versuchsreihen sind die Ergebnisse hinsichtlich der Neutralisation des DICK-Toxins aber keineswegs gleich; man kann beobachten, daß in einzelnen Fällen die Bindung des Giftes ausbleibt und in anderen dagegen sogar eine *Verstärkung der Reaktion* eintritt (PAUNZ und CSOMA, v. GRÖER). KLEINSCHMIDT verwies auf Grund derartiger Beobachtungen schon 1925 auf die Ähnlichkeit dieser Erscheinungen mit Erfahrungen, die PICKERT und LÖWENSTEIN mit Tuberkulin-Serumgemischen gemacht hatten.

Von großer Bedeutung für die vorliegenden Fragen sind die vergleichenden Untersuchungen über den Ausfall der DICK-Reaktion und den Antitoxingehalt des Serums bei *Säuglingen* und kleinen Kindern.

ZINGHER fand zwischen Säuglingen und Müttern dieselben Beziehungen wie bei der Diphtherie. *Die Kinder immuner Mütter zeigten negative Reaktionen, solche von Müttern mit positiven Reaktionen ebenfalls positive Hautproben*. Säuglinge, in deren Nabelschnur-Venenblut Antitoxin nachweisbar war, reagierten negativ; war das nicht der Fall, so fiel

die Reaktion positiv aus. Daraus geht nach Ansicht von ZINGHER hervor, daß das Scharlachantitoxin analog dem Diphtherieantitoxin die Placenta passiert. Die Immunität beginnt im Alter von 5 Monaten — ausnahmsweise erst gegen Ende des ersten Lebensjahres — zu schwinden, und im 8. Monat ist die Reaktion gewöhnlich positiv.

Besonders wichtig sind die Untersuchungen von COOKE über die Reaktionsfähigkeit der Säuglinge. Er prüfte bei 150 Kindern innerhalb der ersten zwei Lebenswochen und bei den Müttern die Reaktionen auf 2, 20 und 50 Hautgifteinheiten Scharlachstreptokokkentoxin, stellte den Antitoxingehalt im Blut der Mütter und der Kinder fest und wiederholte bei einer Anzahl derselben Kinder im Alter von 6 Wochen und von zwei Monaten die Prüfungen.

Die Haut der Kinder reagierte in den ersten Lebenswochen auf kleine Dosen, z. B. 2 Hauttestdosen, nicht, nur ein Kind gab eine positive Reaktion. Bei großen Dosen (20 und 50 Hauttestdosen) war nur ein kleiner Prozentsatz ($\frac{1}{3}$ der Fälle) positiv; die Mütter dieser Kinder zeigten sämtlich eine positive Reaktion auf 2 Hauttestdosen; nur ausnahmsweise fiel die Probe auf 20 oder 50 Einheiten positiv aus, wenn die Mutter eine negative Reaktion zeigte.

Der Gehalt an Antitoxin im Serum der Kinder hat keine Beziehungen zu der Hautreaktion, er ist abhängig von dem Antitoxingehalt des Blutes der Mütter. In dem Serum der Kinder von Müttern, die auf 2 Hauttestdosen positiv reagierten, ließ sich kein Antitoxin nachweisen; es war jedoch immer vorhanden im Blut derjenigen Kinder, deren Mütter auf 2 Hauttestdosen negativ reagierten, ungeachtet der Tatsache, daß vielleicht höhere Toxindosen positive Reaktionen hervorriefen.

Bei der späteren Prüfung eines Teiles der Kinder im Alter von 6 Wochen bis 2 Monaten war in einzelnen Fällen die Hautreaktion auf größere Toxindosen (20—50 Hauttestdosen), gelegentlich auch auf kleinere (2 Hauttestdosen), positiv geworden. Die Tendenz erhöhter Reaktionsfähigkeit wurde besonders bei solchen Kindern beobachtet, deren Mütter auf 2, weniger häufig bei denen, deren Mütter auf 20 Hauttestdosen eine positive Reaktion gaben, noch seltener bei Kindern, deren Mütter erst auf 50 Hauttestdosen positiv reagierten. Keines der Kinder, deren Mütter auf 50 Hauttestdosen negativ reagierten, erlangte während der ersten 2 Lebensmonate die Fähigkeit, auf 50 Hauttestdosen oder weniger positiv zu reagieren.

COOKE kommt zu dem Schluß, daß die *Haut der Säuglinge offenbar nicht auf kleine Mengen Scharlachstreptokokkentoxin reagiert und auf größere nur in einem geringen Prozentsatz*; wenn sich später die Reaktionsfähigkeit der Haut geändert hat, so wird die Reaktion zuerst positiv auf große Toxinmengen, später auch auf kleine. *Im allgemeinen entwickelt sich die Reaktionsfähigkeit früher bei Kindern ohne Antitoxin im Blut als bei solchen, deren Blut Antitoxin enthält.*

In einer weiteren Arbeit berichtet COOKE, daß bei einer großen Zahl von Kindern über 3 Jahre, welche auf 2 Hauttestdosen positiv reagierten, *kein Antitoxin im Blut nachweisbar war.* Bei einigen Kindern mit negativer Reaktion auf 2 und positiver auf 5 Hauttestdosen war der Antitoxingehalt unregelmäßig; er wurde dagegen sehr gut nachweisbar, wenn 10 oder 20 Hauttestdosen Toxin zu einer positiven Reaktion notwendig waren; bei Kindern, welche selbst auf 100 und 400 Hauttestdosen nicht positiv reagierten, war Antitoxin in großer Menge im Blut festzustellen.

Auch bei jüngeren Kindern wurde das gleiche Verhältnis von Antitoxin zu negativen Hautproben gefunden, allerdings ließ sich bei einer Anzahl Kinder im ersten Jahr mit negativen Reaktionen auf 20 und 50 Hauttestdosen Antitoxin nicht nachweisen.

Im allgemeinen gehen Antitoxingehalt des Blutes und negative Hautprobe auf kleine Toxinmengen nicht ganz parallel.

Bei weiteren Untersuchungen ließen sich erhebliche Unterschiede der Hautempfindlichkeit zwischen Kindern, die in einem Findlingsheim untergebracht waren und gleichaltrigen, die in Familien lebten, nachweisen. Die Reaktionsfähigkeit der Haut war in der ersten Gruppe erheblich herabgesetzt; in dem Serum dieser Kinder war Antitoxin nachweisbar, und im Rachen wurden auffallend häufig hämolysierende Streptokokken gefunden; das Toxin dieser Streptokokken war aber nur in einem kleinen Teil mit dem Dick-Toxin identisch.

Während einer Masernepidemie wurde die Haut der Kinder, wie bereits erwähnt, im akuten Stadium *unempfindlich*, erlangte aber später ihre Reaktionsfähigkeit wieder. Durch wiederholte intracutane Injektionen von Scharlachstreptokokken konnte die *Hautempfindlichkeit geändert* werden.

Von besonderer Wichtigkeit sind die folgenden Beobachtungen COOKES. Es gelang ihm, bei Kindern im zweiten Lebenshalbjahr, deren Haut selbst auf hohe Dosen von Scharlachstreptokokkentoxin negativ reagierte, und in deren Serum Antitoxin nicht nachweisbar war, in mehreren Fällen eine *Empfindlichkeit der Haut dadurch hervorzurufen*, daß Serum von Individuen injiziert wurde, die gegen Scharlachstreptokokken sehr empfindlich waren. Diese Erscheinung ließ sich bei älteren Kindern, die ebenfalls DICK-negativ reagierten, nicht hervorrufen; die Unempfindlichkeit war in diesen Fällen auf das Vorhandensein von Antikörpern zurückzuführen. Durch Normalserum, welches Antikörper enthielt, wurde die Hautempfindlichkeit herabgesetzt.

COOKE sieht in der künstlichen Übertragung der Empfindlichkeit gegen Kulturfiltrate von Scharlachstreptokokken ein Analogon zu der passiven Übertragung der anaphylaktischen Überempfindlichkeit.

Diese Ansicht wurde auch gestützt durch die Beziehungen, welche zwischen dem Verschwinden der Hautempfindlichkeit gegen kleine Toxindosen und der Entwicklung der antitoxischen Immunität im Verlaufe der aktiven Immunisierung mit polyvalenten Scharlachstreptokokkentoxinen nachgewiesen wurden. COOKE stellte fest, daß durch *Injektion steigender Dosen* von Scharlachstreptokokkentoxin in kurzen Zeitabständen in einem Drittel der Fälle die Hautempfindlichkeit gegen zwei Hauteinheiten Toxin nach 24 Stunden *verschwand*; die Toxindosen betragen 250, 500, 1000, in anderen Versuchsreihen 350, 700, 1400 Hauteinheiten. In der Mehrzahl der übrigen Fälle wurde eine erhebliche Abschwächung der Empfindlichkeit beobachtet. Die Untersuchung des Antitoxingehaltes des Serums ergab aber die auffällige Tatsache, daß zu dieser Zeit *Antitoxin noch nicht nachweisbar war; es wurde frühestens nach 3—4 Wochen beobachtet*. Bei erneuter Anstellung der Hautprüfungen nach einigen Wochen ließ sich die anfangs in Erscheinung getretene Unempfindlichkeit nicht mehr feststellen; die DICK-Reaktion fiel bei einzelnen Kindern sogar wieder positiv aus.

COOKE meint, das schnelle Verschwinden der Hautempfindlichkeit erinnere an ähnliche Prozesse bei Tieren, bei denen der Verlust der Überempfindlichkeit im Anschluß an die Injektion kleiner, steigender Dosen von Antigen beobachtet werden konnte. Wenn auch diese Prozesse nicht durchaus parallel gehen, so sei *der Verlust der Hautempfindlichkeit bei der aktiven Immunisierung einer unspezifischen Desensibilisierung viel ähnlicher als der Entwicklung einer Immunität der Haut gegenüber einem löslichen Toxin*, welche auf der Bildung spezifischer Antikörper beruht und eine lange Zeit in Anspruch nimmt.

Weiter prüfte COOKE bei 24 Scharlachfällen, wann die Verminderung der Hautempfindlichkeit gegen kleine Toxindosen auftritt, und welche Beziehungen zwischen dem Verlust der Reaktionsfähigkeit und dem Nachweis von Antitoxinen im Blut bestehen. Es ließ sich feststellen, daß schon im akuten Stadium, während des Exanthems, die Empfindlichkeit der Haut geringer wurde und in einzelnen Fällen ganz geschwunden war, sogar gegen sehr große Toxindosen. Am Ende der ersten Woche war die Reaktionsfähigkeit der Haut bei allen Fällen deutlich herabgesetzt; *jedoch gelang es erst in der zweiten bis dritten Woche, Antitoxin im Serum festzustellen*. Aus diesem Grunde hält COOKE die Annahme, das

Verschwinden des Exanthems beruhe auf einer Toxin-Antitoxinreaktion, für irrig. Er glaubt vielmehr, daß das Exanthem als eine Folgeerscheinung der im strömenden Blut befindlichen Toxine aufzufassen sei, und zwar in dem Sinne, *daß es durch eine Überempfindlichkeit der Körperzellen gegen das Toxin hervorgerufen wird*. Sind die Zellen erschöpft, so blaßt das Exanthem ab, das Toxin ist zu dieser Zeit aber noch in der Blutbahn nachweisbar.

Diese Untersuchungsergebnisse COOKES sind von großem Interesse. Als wichtigster Punkt ist noch einmal hervorzuheben, daß *Säuglinge und Kleinkinder auf Filtrate von Scharlachstreptokokken fast ausschließlich negativ reagieren*. Von 200 Kindern unter 6 Wochen war nur 1% empfindlich gegen Toxin. Dieses Fehlen der Reaktivität ist kaum, wie ZINGHER, PAUNZ und CSOMA annehmen, mit einer passiven Immunität (Übertragung durch die Mütter) zu erklären. COOKE fand zwar unter 20 Müttern in 70% und unter ihren Säuglingen in 40% Antitoxin im Blut; der Antitoxingehalt ging aber nicht mit der Hautreaktion parallel, d. h. der negative Ausfall der DICK-Reaktion bei Säuglingen ist nicht bedingt durch zirkulierende Antikörper.

Auch nach den Untersuchungen von ZOELLER und seinen Mitarbeitern zeigten Säuglinge im Alter von unter 6 Monaten fast stets eine negative DICK-Reaktion; nicht selten war die Reaktion bei Müttern positiv, bei Kindern negativ, so daß die negative Reaktion der Kinder nicht immer auf passiver Übertragung der Immunität durch die Mutter zu beruhen braucht; das ging auch aus der antitoxischen Wirkung des Serums hervor. Bei den Müttern bestand Übereinstimmung zwischen negativer DICK-Reaktion und antitoxischer Wirkung des Serums, während beim Säugling trotz negativer DICK-Reaktion das Serum keine Antitoxine enthielt.

Die Unempfindlichkeit des Säuglings beruht also auf einer besonders gearteten Resistenz.

Diese Ergebnisse stehen im Gegensatz zu den Verhältnissen bei der Diphtherie; bekanntlich reagieren die Säuglinge auf Diphtherietoxin positiv, und in 95% stimmen ihre Reaktionen mit denen der Mütter überein.

Auch TEZNER und REITER konnten beobachten, daß DICK-negative Säuglinge, deren Serum kein Neutralisationsvermögen besitzt, durch wiederholte Injektionen von 50 bis 100 Hauttestdosen DICK-positiv werden. Im Verlaufe weiterer Injektionen konnte in einem Fall die positive Reaktion wieder zum Verschwinden gebracht werden; hierdurch erlangte das Serum die Fähigkeit, zu neutralisieren. Die Erzeugung einer positiven DICK-Reaktion war aber auch bei einem Säugling möglich, dessen Serum schon von vornherein zu neutralisieren imstande war.

Aus den Versuchen von TEZNER und REITER geht hervor, daß dem DICK-Toxin die Eigenschaft eines Allergens zukommt; es besteht daher die Möglichkeit, daß bei der Entstehung der spontanen DICK-Reaktion ebenfalls allergische Momente mitspielen. Es kann allerdings nicht behauptet werden, daß die experimentell erzeugte Reaktion der spontan entstandenen wesensgleich sei.

Auch nach v. GRÖERS Auffassung ist die DICK-Reaktion allergischer Natur; nach seiner Anschauung ist die Annahme, die DICK-Reaktion beruhe auf einer Toxin-Antitoxinwirkung, unhaltbar, da zwischen dem Ausfall der DICK-Reaktion und den Neutralisierungseigenschaften des Serums keine Übereinstimmung bestehe. Neutrale Gemische von DICK-Toxin und Immenserum riefen bei DICK-positiven Individuen verschiedenartige Reaktionen hervor; das spräche gegen die Annahme einer antitoxischen Wirkung. Bei intracutaner Injektion solcher Gemische fiel die Reaktion zunächst häufig negativ aus, wurde aber oft nach 48, 72 Stunden oder noch später positiv. Hierin sieht v. GRÖER *einen der wichtigsten Beweise gegen die Toxinnatur*. Als weiteren Einwand führt er Untersuchungen an, die in Analogie zu den SCHTICKSchen Heilversuchen angestellt wurden. Er

injizierte in die Haut in bestimmten Intervallen DICK-Toxin, gab vorher, gleichzeitig oder nachher antitoxische Sera intramuskulär und kontrollierte den Einfluß des Serums auf Entstehung und Größe der Hautreaktion. Es gelang ihm nur *ausnahmsweise*, durch intramuskuläre Injektion selbst großer Serumdosen *den positiven Ausfall der Reaktion in einen negativen umzukehren*. Die Hautreaktionen auf Toxininjektionen nach der Serumapplikation wurden nur leicht gehemmt, dagegen nahmen die Reaktionen, die vor oder gleichzeitig mit der Serumverabfolgung angestellt waren, nach anfänglicher Verminderung erheblich an Stärke zu, wurden aber nach weiteren 24 bis 48 Stunden wieder schwächer. Wenn anstatt Scharlachserum unspezifische Mittel injiziert wurden, so war die Wirkung dieselbe; daraus geht also hervor, daß die *DICK-Reaktion durch unspezifische Agenzien zu beeinflussen ist*.

Als weiteren Beweis für den allergischen Charakter der DICK-Reaktion führt v. GRÖER an, daß der Ausfall durch Adrenalinzusatz gehemmt, durch Coffein dagegen verstärkt werde.

Auch KLEINSCHMIDT prüfte nach Injektionen von Heilserum bei DICK-positiven Kindern die Hautreaktion und die neutralisierende Wirkung des Serums. Er sah, daß die DICK-Reaktion negativ wurde, konnte aber nicht feststellen, daß das Serum eine neutralisierende Fähigkeit erlangte.

Neuerdings hat sich auch DOCHEZ zu der Auffassung bekannt, daß die DICK-Reaktion eine *allergische Reaktion bei einem Organismus darstelle, der vorher durch Streptokokken oder Streptokokkentoxine sensibilisiert worden sei*. Er hatte bei Kaninchenversuchen, die mit SHERMAN vorgenommen waren, beobachten können, daß intracutane Injektionen von Scharlachstreptokokkentoxin reaktionslos vertragen wurden; dagegen kam bei Kaninchen, die eine Zeitlang mit Streptokokkenkulturfiltraten vorbehandelt waren, an der Injektionsstelle ein Erythem zur Entwicklung; die Entstehung des Erythems ließ sich verhindern, wenn neben dem Toxin gleichzeitig Scharlachimmunserum injiziert wurde. DOCHEZ hält daher die wirksame Substanz in den Filtraten von Scharlachstreptokokkenkulturen nicht nur für ein *Toxin*, sondern auch für ein *Allergen* und nennt es daher *Toxallergen*.

DOCHEZ nimmt in Analogie zu den interessanten Befunden von COOKE an, daß die menschliche Haut keine primäre Empfindlichkeit für das DICK-Toxin besitzt. Es lassen sich drei bestimmte Perioden verschiedener Reaktivität der menschlichen Haut feststellen. 1. Die Periode der Unempfindlichkeit im Säuglingsalter; die Haut ist gegen Streptokokken nicht empfindlich, sie reagiert auf Toxallergen negativ, es entwickelt sich kein Scharlachausschlag. 2. Durch Kontakt mit Streptokokken kommt es zu einer Sensibilisierung der Haut; sie reagiert auf Injektionen der Filtrate von *Scharlachstreptokokken* positiv. Erfolgt in dieser Zeit eine Infektion mit Scharlachstreptokokken, so tritt infolge der Empfindlichkeit ein Exanthem auf. Antikörper sind in dieser Zeit noch nicht nachweisbar. 3. Wiederholte, wahrscheinlich milde Infektionen mit Scharlachstreptokokken oder Resorption der in den Tonsillen enthaltenen Streptokokken oder Überstehen von Scharlach führen zur Bildung von Antikörpern; die Haut reagiert dann negativ; das betreffende Individuum wird gegen die von den Streptokokken erzeugte Substanz immun.

Die eben erwähnten Perioden sollen sich auch im Tierversuch experimentell erzeugen lassen.

Die Hautreaktionen, die durch Injektion von Kulturfiltraten der Scharlachstreptokokken aufzutreten pflegen, weisen, was DOCHEZ besonders betont, allergische Symptome insofern auf, als sie nur bei Sensibilisierten in Erscheinung treten und nach erfolgter Desensibilisierung wieder verschwinden.

Die *Sensibilisierung* der Kinder läßt sich unschwer durch die große Verbreitung von Scharlachstreptokokken erklären.

Die Ansicht, der Scharlach sei eine anaphylaktische Reaktion, als deren notwendige Vorbedingung eine Sensibilisierung mit Streptokokken anzusehen sei, vertraten v. SZONTAGH und viele andere Autoren, in Deutschland vornehmlich S. MEYER. Von der letzteren sind auch ähnliche Versuche, wie von COOKE, vorgenommen worden; sie prüfte die Sera von 67 Säuglingen auf ihre auslöschende Fähigkeit und stellte bei 66 Seren Antikörper fest; im 2. bis 3. Monat verlor das Serum die Auslöschfähigkeit; die Sera der Kinder vom 3. bis 12. Monat waren im Auslöschversuch negativ; dieser Befund wird mit der Ausscheidung der mütterlichen Antitoxine erklärt zu einer Zeit, in der eigene noch nicht gebildet worden sind.

HARDY sah, daß bei Kindern mit positiver DICK-Reaktion durch Injektionen von ricinolsaurem Scharlachantigen die Reaktionen sehr bald negativ wurden; der negative Ausfall schlug nach einiger Zeit wieder in einen positiven um; erst durch Wiederholung der Antigeninjektion blieb die Reaktion negativ. Auch HARDY faßt die DICK-Reaktion nicht als *eigentliche Toxin-Antitoxinreaktion* auf; wegen der ursprünglichen Unempfindlichkeit der Haut fällt die DICK-Reaktion zunächst negativ aus und erst allmählich, infolge einer auf der Einwirkung von Streptokokken beruhenden Sensibilisierung, wird sie positiv; schließlich wird, wenn die Sensibilisierung sehr stark geworden ist, die Reaktion von den Körperzellen unterdrückt, so daß ein negativer Ausfall erneut in Erscheinung tritt. HARDY meint in Übereinstimmung mit DOCHEZ, daß der negative Ausfall der DICK-Reaktion zwei verschiedene Stadien der Empfindlichkeit zum Ausdruck bringe.

Eine etwas andere Ansicht vertreten PETERS und ALLISON; sie glauben, daß es in jedem Alter, abgesehen von der frühesten Kindheit, je nach dem Ausfall der DICK-Reaktion drei verschiedene Gruppen gibt: 1. Individuen, die dauernd negativ reagieren; 2. Menschen, die zwischen negativem und positivem Ausfall der Reaktion schwanken; 3. stark positiv reagierende Individuen, bei denen der Ausfall künstlich negativ werden kann, aber bald wieder in den positiven Zustand zurückschlägt.

In Anbetracht der zuletzt erwähnten experimentellen Untersuchungen und klinischen Beobachtungen macht die Deutung der DICK-Reaktion doch größere Schwierigkeiten, als es bei Zugrundelegung der oben geschilderten Auffassung (s. S. 657) den Anschein hatte. Sie ergeben sich hauptsächlich daraus, daß über die wirkliche Natur des DICK-Toxins keine sichere und einheitliche Auffassung besteht. Wir werden auf die verschiedenartigen Beurteilungen der wirksamen Substanz in den Kulturfiltraten im nächsten Abschnitt zu sprechen kommen, möchten aber an dieser Stelle einige wichtige Tatsachen anführen, die sich nicht ohne weiteres mit der allergischen Erklärung der DICKschen Reaktion in Einklang bringen lassen. 1. Es ist bekannt, daß junge Ziegen — aber auch Kaninchen (JOHAN) — auf DICK-Toxin positiv reagieren, ohne daß der geringste Anhalt zu der Annahme vorliegt, diese Tiere seien durch Streptokokkeninfektion sensibilisiert worden. 2. Die als allergische Reaktion aufzufassende FANCONI-Reaktion stimmt mit dem Ausfall der DICK-Reaktion nicht überein; während der Scharlachrekonvaleszenz wird die FANCONISCHE Reaktion — d. h. die intracutane Injektion einer Streptokokkenvaccine — in einem hohen Prozentsatz positiv (nach den Befunden von BROKMAN in 100%), während bekanntlich die DICK-Reaktion bei der großen Mehrzahl der Scharlachrekonvaleszenten negativ wird. 3. Die

Erfahrungstatsache, daß allergische Reaktionen ihr Häufigkeitsmaximum mit zunehmendem Alter erreichen, steht im Gegensatz zu den Beobachtungen bei der DICK-Reaktion.

Es erscheint berechtigt, in diesem Zusammenhang die eben erwähnte *FANCONISCHE REAKTION* etwas näher zu schildern.

Um die Beziehungen zwischen Scharlach und Streptokokken zu erfassen, untersuchte FANCONI die Reaktionsfähigkeit der Haut auf abgetötete Streptokokken mittels der sog. „*Strepto-Reaktion*“.

Diese Reaktion der Haut — auf intracutane Injektion abgetöteter Streptokokken — war 1918 von LEVADITI beschrieben worden; LEVADITI nahm an, daß eine starke Reaktion (Papel mit Rötung der Umgebung) ein großes Abwehrvermögen des Organismus gegen Streptokokken bedeute; im Beginn schwerer Streptokokkenkrankungen sollen die Reaktionen negativ oder nur angedeutet positiv sein und bei günstigem Ausgang der Infektion wieder positiv werden. Der eigene Stamm löst bei dem erkrankten Individuum nur eine ganz minimale Reaktion aus.

Nach Ansicht von LEVADITI läßt die Reaktion einen Schluß zu über die jeweilige Widerstandskraft gegen Streptokokkeninfekte; der Ausfall ist abhängig von der Gegenwart von Antikörpern.

Man hat dieser Methode im allgemeinen keine größere Bedeutung zugemessen; BRETON und CRAMPON, sowie MONTEMARTINI sprechen ihr einen gewissen prognostischen Wert zu.

FANCONI bediente sich folgender Technik:

Die Reinkultur eines vom Rachen eines Scharlachpatienten gewonnenen Stammes von *Str. pyog. haemol.* wird auf Traubenzuckeragar übertragen und nach 24stündiger Bebrütung mit physiologischer Kochsalzlösung abgeschwemmt. Die Aufschwemmung kommt für eine Stunde in ein Wasserbad von 56 Grad und wird etwa 50fach verdünnt. Dann werden 0,2 ccm dieser verdünnten, abgetöteten Kulturaufschwemmung intracutan injiziert. Die positive Reaktion besteht in Rötung und Infiltration. Gesunde sollen ausnahmslos positiv reagieren.

Bei Scharlachpatienten ist die Reaktion in der 1. Woche meist negativ oder nur sehr schwach positiv, wird aber nach Verschwinden des Exanthems bald deutlich positiv, d. h. beim Scharlach besteht in der 1. Woche eine hohe Empfänglichkeit für Streptokokkeninfektionen; die positive Reaktion in der Rekonvaleszenz beruht auf dem Vorhandensein von Antikörpern.

Die Reaktion kann aber auch bei Masern und bei anderen mit hohem Fieber einhergehenden infektiösen Erkrankungen (Typhus, Pneumonie) negativ sein. Bei nichtinfektiösen Exanthenen wurde sie fast immer positiv gefunden; andererseits ist die Haut bei Scharlach auch für andere bakterielle Gifte (Staphylokokkenvaccine, Tuberkulin) nur in geringem Grade reaktionsfähig.

Aus diesen Gründen ist FANCONI in der Beurteilung zurückhaltend und bewertet die Reaktion nicht als spezifische Besonderheit des Scharlachs. Sie läßt aber den Schluß zu, daß während des Scharlachs die Widerstandsfähigkeit des Organismus gegen Streptokokkeninfektionen in ganz besonderem Maße abnimmt. Immerhin wird die Reaktion als geeignetes Hilfsmittel bei der Scharlachdiagnose von FANCONI empfohlen.

Über die Beziehungen der Streptokokkenreaktion zum Auslöschphänomen äußert FANCONI, daß die Antikörper, durch welche die Reaktionen hervorgerufen werden, nicht identisch seien.

Die DICK-Reaktion und die Streptoreaktion fallen im Verlauf des Scharlachs *entgegengesetzt* aus; FANCONI fand, daß unter 37 Scharlachfällen die DICK-Reaktion 12mal während der *Rekonvaleszenz* positiv blieb und die Streptoreaktion 15mal schon im *Beginn* der Erkrankung positiv war.

Die Entstehung der Reaktion beruht nach FANCONI weder auf einer Ekto-, noch auf einer Endotoxinwirkung; sie fällt anscheinend nur dann positiv aus, wenn Opsonine in den

Säften des Körpers vorhanden sind, durch welche die abgetöteten Bakterien so beeinflusst werden, daß sie Phagocyten an sich ziehen können. Beim Schwinden der Opsonine, z. B. im Beginn einer Infektionskrankheit, bleiben die toten Bakterien an der injizierten Stelle liegen, ohne chemotaktisch auf die Phagocyten zu wirken und werden nur langsam aufgelöst, d. h. die Reaktion fällt negativ aus.

Legt man diese Auffassung zugrunde, so gibt die Intensität der Reaktion einen Maßstab für die Abwehrkräfte des Organismus gegen Streptokokkeninfektionen ab.

Ausgedehnte Untersuchungen über die Streptoreaktion und ihre Beziehung zur DICK-Reaktion wurden von SZIRMAI angestellt.

Bei 62 Injektionen während des Exanthemstadiums waren die Reaktionen meist negativ, in der Rekonvaleszenz, schon von der zweiten Woche ab, mittelstark bis deutlich positiv. Ein Zusammenhang zwischen dem Ausfall der Reaktion und dem Verlauf der Krankheit ließ sich nicht feststellen. Kinder mit negativer Reaktion blieben frei von Komplikationen, solche mit stark positiver erkrankten an Otitis, Drüseneiterung usw.

Bei Prüfung von 150 Kindern verschiedener Krankenabteilungen war in 80% die Reaktion positiv.

Die Streptoreaktion war bei allen DICK-positiven Kindern ebenfalls positiv und konnte von einer mittelstarken bis starken DICK-Reaktion nicht unterschieden werden. Diese Form der Streptoreaktion, die als *Toxintypus* bezeichnet wird, war vollkommen verschieden von der Art der Reaktion bei DICK-negativen Kindern, bei denen nach 24 Stunden eine Gliederung in eine zentrale Papel und einen peripheren Bezirk feststellbar war; die Reaktion war auch weniger homogen und hinterließ weder Pigmentbildung noch Schuppung. Diese Form wird als *Proteintyp* bezeichnet.

Aus dem Verhalten der Reaktionen geht hervor, daß die Streptokokkenvaccine außer Bakterienproteinen oder Endotoxinen eine gewisse Menge echter Toxine enthält. Wenn das Individuum kein Antitoxin besitzt, so kommt das Toxin zur Wirkung und unterdrückt die Reaktion der Proteine. Dagegen wird bei DICK-negativen Individuen das Toxin neutralisiert und die Wirkung der Bakterienproteine kommt zur Geltung. Zwischen den beiden Typen kommen nach Ansicht von SZIRMAI Übergänge vor, z. B. wenn bei sehr empfindlichen Individuen neben den Toxinen auch die Proteine eine Reaktion geben.

Durch Versuche mit erhitzter Vaccine und durch Neutralisation mit dem Serum DICK-negativer Individuen wurde der Beweis für den komplexen Charakter der Reaktion — nämlich als Toxin- und Proteinwirkung — erbracht; die Neutralisationsversuche ließen erkennen, daß den in der Vaccine wirkenden Substanzen zwei verschiedene Antikörper entsprechen; der eine ist thermostabil und mit dem Streptokokkenantitoxin identisch, der andere thermolabil, auf Bakterieneiweiß eingestellt und wahrscheinlich mit den Normalopsoninen identisch.

Zwischen den echten Toxin- und den Proteinreaktionen besteht der folgende wichtige Unterschied: die Toxine werden von dem Serum solcher Personen neutralisiert, welche auf das Toxin nicht reagieren; durch Inaktivierung wird diese Fähigkeit eines Antitoxin enthaltenden Serums nicht aufgehoben; Proteine dagegen werden aber gerade vom Eigenserum neutralisiert; das Serum der auf das betreffende Protein positiv reagierenden Personen ist fähig, zu neutralisieren, aber nur im aktiven Zustand.

Zusammenfassend äußert sich SZIRMAI dahin, daß die Bedeutung der FANCONISCHEN Reaktion für diagnostische und prognostische Zwecke unwesentlich sei.

2. Toxin-Bildung¹.

Die Theorie der amerikanischen Autoren von der Spezifität der Scharlachstreptokokken gründet sich, wie eingangs ausführlich dargelegt, auf den Nachweis eines *spezifischen Toxins*.

Aus zahlreichen Nachuntersuchungen geht aber hervor, daß die Beurteilung des Wertes der Toxinbildung den Ansichten der Begründer der neuen Lehre nicht entspricht.

So war festgestellt worden, daß außer Scharlachstreptokokkenstämmen auch andere Stämme von *Str. pyog. haemol.* die Fähigkeit besaßen, lösliche Toxine zu bilden, und daß manche Stämme von *Str. pyog. haemol.*, die bei den verschiedenartigsten Erkrankungen gezüchtet waren, mit den amerikanischen Scharlachstreptokokken-Standardtoxinen identische Gifte produzieren. Daraus entstanden naturgemäß berechnete Zweifel, ob die Toxinbildung in Wirklichkeit als spezifisch und als wesentlichstes Charakteristikum der Scharlachstreptokokken betrachtet werden könne.

Da diese Frage nicht nur von theoretischer, sondern auch von praktischer Wichtigkeit ist, so hat man sich gerade mit der Untersuchung der Kulturfiltrate von Streptokokken in ausgiebiger Weise in den verschiedensten Ländern beschäftigt. Bevor wir auf diese Untersuchungsergebnisse eingehen, ist es angebracht, ein paar Punkte hervorzuheben, die für die Prüfung und Auswertung der Filtrate von Bedeutung sind.

Man hat zunächst die Verdünnung zu berücksichtigen, in welcher die Filtrate untersucht werden sollen. G. und G. DICK prüften bekanntlich bei toxischen Scharlachstämmen in erster Linie Verdünnungen von 1 : 1000; sie nahmen aber an, daß es auch schwache Scharlachtoxinbildner gibt und betonten, daß nur Stämme als atoxisch aufzufassen seien, deren Filtrat selbst in Verdünnung 1 : 5 keine durch Antitoxin neutralisierbaren Toxine enthält. ZINGHER gab als untere Grenze für die Brauchbarkeit eines Scharlachtoxins zur Intracutanprobe die Verdünnung 1 : 500 an.

Bei voraussichtlich starken Toxinbildnern dürfte es sich daher empfehlen, das Filtrat zunächst in Verdünnung 1 : 1000 oder 1 : 500 zu untersuchen. Will man auch die schwachen Toxinbildner erfassen, so muß man entsprechend den Angaben von G. und G. DICK die Filtrate in Verdünnungen 1 : 5, 1 : 50, 1 : 100, 1 : 200, 1 : 400 usw. prüfen.

Prüft man nur in einer Verdünnung — etwa 1 : 500 oder 1 : 1000 —, so bietet das den Vorteil, daß wegen der geringeren Zahl intracutaner Injektionen gleichzeitig die Toxine von mehreren Stämmen an demselben Individuum untersucht werden können.

Die Auswertung eines unbekanntes Toxins ist nur möglich im Vergleich mit einem bereits standardisierten, hochwertigen Gift, am besten einem Toxin aus den amerikanischen Original-DICK- oder DOCHEZ-Stämmen.

Die zur Injektion zu verwendende Menge des Filtrates soll, worauf ganz besonders zu achten ist, nur 0,1 ccm betragen.

Von Wichtigkeit ist ferner, die Reaktion nicht nur an einer Person, sondern an einer ganzen Reihe von Individuen, nicht unter 6—8, zu prüfen; sind die Resultate nicht eindeutig, so ist es notwendig, die Untersuchung in einer neuen Serie zu wiederholen.

¹ Vgl. *Erg. inn. Med.* 40, 633, 648f., 680 (1931).

Eine Kontrollinjektion von erhitztem Toxin (mindestens 1 Stunde bei 100 Grad) ist nach Ansicht von G. und G. DICK nicht unbedingt erforderlich; wichtiger ist, gleichzeitig die Neutralisationsprobe mit Scharlachimmenserum anzustellen, woraus sich allerdings die Notwendigkeit ergibt, auch eine Injektion von Antitoxin allein zur Feststellung der Überempfindlichkeit gegen Pferdeserum vorzunehmen.

Daß nur *geeignete Nährböden* (möglichst eiweißarme Bouillon) zur Züchtung der Streptokokken Verwendung finden dürfen, soll in diesem Zusammenhang noch einmal besonders betont werden¹.

FRIEDEMANN und DEICHER berichteten 1925 und 1926 über zahlreiche Scharlachstreptokokkenstämme, welche spezifische Toxine (in Verdünnung 1 : 1000 wirksam) bildeten; bei anderen Erkrankungen konnten sie Scharlachtoxinebildner nicht züchten; die Unterscheidung spezifischer und unspezifischer Toxine wurde durch Neutralisierung mit Antitoxin durchgeführt.

10 Stämme von *Str. pyog. haemol.*, die von anderen Erkrankungen gewonnen waren, gaben nur bis zur Verdünnung 1 : 100 nachweisbare positive Reaktionen.

KUNDRATITZ untersuchte zwei Stämme von Scharlachstreptokokken des Wiener pathologischen Instituts und fand, daß sie mit dem Original-DICK-Toxin identische Reaktionen gaben. Die Filtrate eines anderen Stammes von *Str. pyog. haemol.* und eines *Str. anhaemolyticus* gaben ebenfalls positive Reaktionen. Die aktive Immunisierung gegen das Toxin des einen Scharlachstammes verlieh auch Schutz gegen die Toxine anderer spezifischer Scharlachstreptokokken, nicht gegen das Toxin anderer Stämme von *Str. pyog. haemol.* Es gelang, mit Scharlachstreptokokkentoxin typische Scharlachsymptome hervorzurufen; mit Toxinen von Streptokokkenstämmen anderer Herkunft war es nicht möglich. Pferdesera oder polyvalente Streptokokkenserum konnten Scharlachstreptokokkentoxine nicht neutralisieren.

ISABOLINSKY und LIPKIN bestätigen den Nachweis stark toxinbildender Streptokokkenstämme im Rachen Scharlachkranker, im Eiter von Scharlachotitis und von Scharlachempyem.

VAS isolierte stark toxinbildende Streptokokkenstämme aus der Luft von Scharlachkrankensälen.

SZIRMAI fand unter den in der ersten Woche aus dem Rachen Scharlachkranker gezüchteten Stämmen 94,5%, unter solchen der zweiten bis siebenten Woche 87% starke Toxinbildner; auch die Streptokokken aus Ohr- und Drüseneiter, von Hautschuppen sowie aus der Luft von Scharlachkrankensälen erwiesen sich als toxisch.

Bei 6 von Scharlachfällen gezüchteten Streptokokkenstämmen wurde Toxinbildung vermißt (einer der Stämme wurde am 7. Tag und zwei in der 7. Woche aus dem Rachen, ein weiterer aus Drüseneiter in der 6. Woche und zwei aus dem Stuhl in einem Fall von Scharlachnephritis isoliert); die geprüfte Verdünnung betrug 1 : 500.

Unter 26 Stämmen aus Erkrankungen, die mit Scharlach nicht in Beziehung standen, waren 23 in Verdünnung 1 : 500 atoxisch, während 3 starke intracutane Reaktionen gaben (ein Stamm aus einem Absceß und zwei aus dem Rachen bei Angina).

Ein Erysipelstreptococcus reagierte in Verdünnung 1 : 500 bei DICK-positiven Individuen negativ und rief auch in Verdünnung 1 : 50 bis 1 : 500 bei Erysipelpatienten keine Reaktionen hervor.

McLACHLAN prüfte die Toxine von 98 Scharlachstreptokokkenstämmen und 32 Stämmen von *Str. pyog. haemol.* aus verschiedenen Erkrankungen in Verdünnung 1 : 1000. 95 Scharlachstämme und 5 Nichtscharlachstämme lieferten ein typisches Scharlachtoxin; die anderen Stämme verhielten sich verschieden und zeigten zum Teil positive Reaktionen auch bei DICK-negativen Individuen.

FRANK fand unter 15 Scharlachstämmen (10 Reinkulturen aus dem Rachen, 3 aus Ohreiter, 2 aus Wundcharlach) 14, die sich in Verdünnung 1 : 1000 als toxisch erwiesen und vollkommen neutralisiert wurden; der 15. Stamm gab mit DICK-Toxin nicht gleichsinnige Reaktionen und wurde durch Scharlachantitoxin nicht beeinflußt. Die Toxine von zwei aus dem Blut von Puerperalsepsis gezüchteten und aus dem Rachen bei Angina gewonnenen Streptokokkenstämmen gaben in Verdünnung 1 : 200 bis 1 : 800 deutliche Reaktionen,

¹ Vgl. Erg. Hyg. 11, 258 f. (1930).

ließen sich aber durch Zusatz von Scharlachantitoxin nicht neutralisieren. FRANK weist darauf hin, daß die Toxinreaktionen von Nichtscharlachstämmen unter Scharlach nicht negativ wurden, wie die Reaktionen spezifischer Scharlachtoxine.

KLENSCHMIDT sah, daß von 5 aus Scharlachfällen gezüchteten Streptokokken 3 und von 4 aus dem Blute von Sepsis gezüchteten Stämmen von *Str. pyog. haemol.* einer Toxine bildeten, die für die DICK-Reaktion brauchbar waren. Er fand weiter, daß das Serum DICK-negativer Individuen auch Toxine von Nichtscharlachstreptokokken neutralisierte.

JUNDELL bestätigt die Produktion starker Toxine durch Scharlachstreptokokken. Die Neutralisation durch die Sera DICK-negativer Individuen war nicht immer eindeutig.

JACOBSON untersuchte 34 Stämme von *Str. pyog. haemol.*, die aus verschiedenen Erkrankungen mit Ausnahme von Scharlach gewonnen waren; 27 Filtrate in Verdünnung 1 : 100 gaben negative und nur 6 positive Reaktionen, aber nur bei Individuen mit positiver oder schwachpositiver DICK-Reaktion; diese Toxine wurden nicht als identisch mit dem Scharlachtoxin angesehen. Nur ein Toxin ließ eine mit dem Scharlachtoxin gleichsinnige Reaktion erkennen.

HODGE fand bei Streptokokken aus Sepsis, Pleuritis und Ascites nie Toxinbildner.

Mit Ausnahme der beiden letzten beobachteten die eben erwähnten Autoren, daß die aus dem Rachen Scharlachkranker gezüchteten Streptokokken stark toxische Stämme darstellten, deren spezifischer Scharlachcharakter von FRIEDEMANN und DEICHER, SZIRMAI, JACOBSON und FRANK anerkannt wird.

Im Gegensatz dazu stehen die folgenden Untersuchungen:

S. MEYER prüfte die Toxine von zwei Puerperalstreptokokkenstämmen der Höchster Farbwerke (*Streptococcus K. 45* und *W.*), sowie die Toxine von zwei anderen Stämmen von *Str. pyog. haemol.* (*Streptococcus Jena* und *Streptococcus Aronson*); alle vier Stämme waren schwache Toxinbildner und riefen in Verdünnungen 1 : 400 (*Streptococcus W.*), 1 : 200 (*Streptococcus K. 45*), 1 : 500 (*Streptococcus Jena* und *Aronson*) bei intracutaner Injektion Reaktionen hervor, die der DICK-Reaktion entsprachen. Auch darin stimmten sie mit dem Scharlachstreptokokkentoxin überein, daß sie nur bei DICK-positiven Individuen positiv, bei Scharlachimmunen negativ reagierten.

Mit dem Toxin des Puerperalstreptococcus *W.* gelang angeblich die Erzeugung eines frieselerartigen Ausschlages bei einem Kinde.

KRAMÁR und FRANZISZCZI konnten bei Diphtherie und Angina, PARAF bei Erysipel und Endokarditis Streptokokken nachweisen, die mit dem DICK-Toxin gleichwertige Toxine bildeten.

EAGLES ist der Ansicht, daß alle Scharlachstreptokokken Toxine produzieren, außerdem aber auch viele Stämme von *Str. pyog. haemol.*, besonders die aus Erysipel und puerperalen Infektionen gezüchteten. Pferdesera, die durch Immunisierung mit Scharlachstreptokokkentoxinen gewonnen waren, *neutralisierten aber auch die Toxine anderer Stämme*; Kaninchenimmunsera sollen spezifischer sein als Pferdeimmunsera.

BIELING konnte keinen Unterschied zwischen den Toxinen von Scharlachstreptokokken und solchen anderer Stämme von *Str. pyog. haemol.* konstatieren. Durch Rekonvaleszenten-serum ließen sich sämtliche Toxine neutralisieren. Je ein Stamm von Patienten mit Erysipel, Meningitis und Nephrose, sowie 4 Puerperalstreptokokkenstämme bildeten starke, durch Scharlachimmunserum neutralisierbare Toxine.

KORSCHUN fand bei den verschiedensten Erkrankungen häufig Streptokokken, welche mit Scharlachstreptokokkentoxinen identische Gifte erzeugten.

FR. MEYER äußert sich dahin, daß jeder Stamm von *Str. pyog. haemol.* unter geeigneten Verhältnissen imstande sei, dem Scharlachstreptokokkentoxin gleichartige Toxine zu produzieren.

PILOT und WESTLUND isolierten aus dem Blut eines Sepsiskranken einen hämolyisierenden Streptococcus, dessen Toxin hinsichtlich Hautreaktion und Neutralisation durch Antiserum dem Scharlachstreptokokkentoxin sehr ähnlich war.

A. WILLIAMS fand, daß alle von ihr untersuchten Scharlachstreptokokken — sowohl frisch gewonnene wie alte, zum Teil Jahrelang fortgezüchtete — zur Toxinbildung fähig waren; 4 nicht aus Scharlach isolierte Streptokokkenstämme bildeten toxinhaltige Filtrate, welche durch Scharlachrekonvaleszenten- oder Pferdeimmunserum neutralisiert wurden (je ein Stamm von Endokarditis, Osteomyelitis, Bronchitis und aus einer Wunde).

Unter den Nichtscharlachstämmen waren auch solche, welche gar keine Toxine erzeugten und ferner Stämme, welche Toxine produzierten, die sich durch Scharlachrekonvaleszenten- oder immuneserum nicht neutralisieren ließen. Von 14 Stämmen von *Str. pyog. haemol.*, die aus excidierten Tonsillen gewonnen waren, waren 6 zur Bildung spezifischer neutralisierbarer Scharlachstreptokokkentoxine befähigt.

Nach TEICHMANN sind Pferde für Intracutanreaktionen von Scharlachstreptokokkento- xinen und Giften anderer Streptokokken geeignet; die Reaktion soll bezüglich Form, Intensität und individueller Variation der DICK-Reaktion am Menschen entsprechen.

Auf Grund dieser Erfahrungen nahmen SACQUÉPÉE, LESBRE und BOUET Intracutan- injektionen an Pferden vor, die mit Streptokokkentoxinen immunisiert waren; die Injektionen des gleichen Antigens ergaben keine Reaktion; die Immunität erstreckte sich aber auch auf heterologe Toxine. Die Haut von Pferden, die gegen Scharlach immunisiert waren, reagierte, wenn überhaupt, nur sehr schwach auf Toxine anderer Streptokokken. Die Gemeinschaft- lichkeit der Antigene soll sich auch auf anhämolytische Streptokokken beziehen.

In einer weiteren Arbeit vertraten SACQUÉPÉE und LESBRE die Ansicht, daß alle Stämme von Streptokokken gemeinsame toxische Eigenschaften besitzen, da die Toxine von Strepto- kokken der verschiedensten Genese, vor allem solcher von chirurgischen Affektionen, bei intracutaner Injektion mit der DICKSchen Reaktion übereinstimmende Reaktionen ver- ursachten.

ZLATOGOROFF und DERKATSCH untersuchten vergleichsweise 17 Stämme von *Str. pyog. haemol.* aus Scharlachfällen und 13 hämolysierende Streptokokken anderer Herkunft; die letzteren bildeten ein mit den Scharlachstreptokokken identisches Toxin. Bei Immuni- sierung von 108 Kaninchen lieferten von den Stämmen nicht scarlatinöser Herkunft 11,9% ein Immuneserum, welches ein typisches Auslöschphänomen hervorrief.

COOKE stellte fest, daß Filtrate hämolysierender Streptokokken, die aus Ohr, Rachen und Nasennebenhöhlen nichtscharlachkranker Kinder isoliert waren, sich ebenso verhielten wie Scharlachstreptokokkentoxin und durch spezifische Sera neutralisierbar waren.

Nach den Untersuchungen von SMITH, welcher mittels intradermaler Injektionen bei Kaninchen und auf dem Wege von Neutralisierungsversuchen die verschiedensten Toxine einer Prüfung unterzog, wiesen serologisch hinreichend differenzierte Stämme von Strepto- kokken aus verschiedenen Quellen bezüglich ihres Toxins gegenüber Scharlachstreptokokken keine wesentlichen Unterschiede auf. Er hält die Toxine aller hämolysierenden Streptokokken für identisch.

KINSELLA, GARCIA und WADE fanden im Rachen von Patienten mit Scharlach und Wundscharlach *anhämolytische* Streptokokken, deren Kulturfiltrate denselben Charakter aufwiesen, wie die Filtrate hämolysierender Scharlachstreptokokken. Die Filtrate hämo- lysierender Streptokokken, die nicht aus Scharlachfällen gezüchtet waren, entsprachen ebenfalls dem Scharlachstreptokokkentoxin.

Gewisse Differenzen zwischen den Toxinen fanden ANDO, KURAUCHI und OZAKI bei der Untersuchung von hämolysierenden Streptokokken aus Scharlach, Erysipel und Eiterungen. Scharlach- und Erysipelstreptokokken bildeten häufiger stärkere Toxine als Stämme von *Str. pyog. haemol.* anderer Herkunft; die Toxine verschiedener Stämme aus derselben Quelle verhielten sich bei vergleichender Untersuchung an demselben Individuum hinsicht- lich der Stärke der Reaktion verschieden; die Reaktion fiel bei der Prüfung an verschiedenen Individuen nicht gleichmäßig aus. Die quantitativen Unterschiede waren bei der Verwendung polyvalenter Toxine verwischt.

Auch nach Ansicht von PERKINS sind die Toxine von Streptokokken aus differentiellen Quellen und diejenigen verschiedener Streptokokken derselben Herkunft hinsichtlich der *Stärke* der Giftwirkung ungleich.

KIRKBRIDE und WHEELER gaben 1925 über die Toxine von 150 Stämmen von Scharlach- streptokokken und Streptokokken aus verschiedenen Infektionen einen ausführlichen Bericht, den sie 1926 unter Einschluß von 70 weiteren Fällen ergänzten. Sie fanden, daß von 109 Scharlachstämmen 99 (90,82%) in Verdünnung 1 : 1000 starke Toxine bildeten, während 10 Fälle (9,18%) atoxisch waren. Von 111 Stämmen, die nicht aus Scharlachfällen gezüchtet waren, bildeten in Verdünnung 1 : 100 76 (68,47%) Toxine im Gegensatz zu 35 (31,53%) atoxischen. Die Prüfung der Toxine wurde an Ziegen vorgenommen.

Von den Toxinen der Scharlach- und Nichtscharlachstämmen ließen sich in toto 67% durch Immuneserum neutralisieren.

Dieselben Autoren züchteten aus Scharlachfällen auch atypische Scharlachtoxinbildner, die bei DICK-positiven Individuen negative und bei unempfindlichen Personen positive Reaktionen gaben und durch Antitoxin nicht neutralisiert wurden.

Aus anderen Erkrankungen gewannen sie Stämme, deren Toxine bei DICK-positiven Individuen positive Reaktionen ergaben; drei dieser Toxine wurden auch von DOCHEZ-Serum neutralisiert.

Ein Stamm, der an scharlachempfindlichen Personen eine positive Reaktion gab, die durch Antitoxin neutralisiert wurde, rief auch bei zwei anderen, gegenüber Standardtoxin negativen Individuen positive Reaktionen hervor, welche durch DOCHEZ-Antitoxin nicht beeinflußt werden konnten.

Aus diesen Ergebnissen geht hervor, daß Unterschiede in der Stärke der Streptokokkentoxine bestehen und daß aus einer großen Zahl von Infektionen, die mit Scharlach nichts zu tun hatten, Streptokokken gezüchtet wurden, die sich hinsichtlich ihrer Toxine wie Scharlachstreptokokken verhielten.

Vergleicht man die einzelnen Arbeiten mit ihren zum Teil widersprechenden Ergebnissen, und sucht man nach einer Erklärung für die verschiedenartigen Befunde, so ist von vornherein darauf hinzuweisen, daß eine Übereinstimmung aus folgenden Gründen nicht erwartet werden kann: erstens ist die Methodik, der ein ausschlaggebender Wert für den Ausfall derartiger Untersuchungen zukommt, nicht übereinstimmend gehandhabt worden; zweitens ist die Reaktionsfähigkeit der einzelnen Individuen großen Schwankungen unterworfen. Beide Punkte bieten genügenden Anlaß zu differierenden Resultaten. Auch die Nichtbeachtung der eingangs erwähnten technischen Vorschriften für die Herstellung der Toxine kann einen Teil der gegensätzlichen und unterschiedlichen Ergebnisse erklären.

Auffallend häufig wurde, wie schon erwähnt, konstatiert, daß Stämme von Str. pyog. haemol. (Nichtscharlachstämmen) mit dem DICK-Toxin identische Gifte zu bilden imstande waren. Der Nachweis solcher Stämme bei entzündlichen Prozessen, bei Anginen usw. ist aber, wie wir mit Recht annehmen zu dürfen glauben, nicht so auffällig; wir wissen, daß sich die Immunität, die nach Scharlach auftritt, nur auf die Toxine erstreckt, nicht aber auf die Streptokokken selbst. Da es also gegen „Scharlachstreptokokken“infektionen ebensowenig eine Immunität gibt, wie gegen Erysipel, Lymphangitis oder sonstige Streptokokkeninfektionen, so ist es durchaus verständlich, daß Scharlachstreptokokken bei Individuen, die für Scharlach nicht empfänglich sind, die verschiedenartigsten Infektionen (Angina, Eiterungen, Endokarditis, Lymphangitis usw.) verursachen können, ohne daß dabei Scharlachsymptome in Erscheinung zu treten brauchen (s. S. 657).

Es wäre daher auch erklärlich, daß Scharlachstreptokokken nicht nur in Erkrankungsfällen von Scharlach, sondern auch sonst häufig anzutreffen sind und daß sie bei Scharlachimmunen häufiger, als bisher angenommen wurde, bakterielle Infektionen verursachen. Der exakte Beweis für solche Behauptungen läßt sich schwer erbringen, ist aber nach amerikanischer Ansicht durch genaue Prüfung der Toxinbildung möglich. Interessant sind diesbezügliche Untersuchungen von STEVENS und DOCHEZ über Racheninfektionen durch Scharlachstreptokokken, welche in diesem Zusammenhang erwähnt zu werden verdienen.

Die beiden Autoren weisen darauf hin, daß es ohne Charakterisierung der Toxine schwer ist, Scharlachinfektionen des Rachens von Anginen zu unterscheiden, die durch gewöhnliche Stämme von Str. pyog. haemol. verursacht werden. Sie konnten Scharlachstreptokokkenanginen bei DICK-negativen

Individuen beobachten, welche — entsprechend der negativen DICK-Reaktion — über eine Antitoxinmenge verfügten, die genügte, um das Exanthem zu verhindern, aber nicht ausreichte, um gegen bakterielle Racheninfektionen zu schützen.

Auf Grund eingehender klinischer, bakteriologischer und epidemiologischer Studien, die nur dadurch möglich waren, daß es sich um eine kleine Epidemie handelte, kamen STEVENS und DOCHEZ über diese wichtigen Fragen zu einem abschließenden Urteil.

Es konnte einwandfrei nachgewiesen werden, daß derselbe Streptokokkenstamm klinisch sowohl einen typischen Scharlach wie einen Scharlach ohne Exanthem verursachen kann, daß Racheninfektionen mit Scharlachstreptokokken bei DICK-negativen Personen, welche einen sicheren Scharlach durchgemacht haben, vorkommen können, daß solche Erkrankungen des Rachens höchst infektiös sind, und daß Scharlachantitoxin auch in diesen Fällen ein wirksames therapeutisches Mittel darstellt.

In einer weiteren Arbeit über dieselbe Epidemie wird berichtet, daß die Stämme bezüglich ihrer Agglutination, Agglutininabsorption und Toxinbildung parallel gingen.

Zu ähnlichen Ergebnissen kommt NICHOLLS. Sie untersuchte 21 Stämme hämolytischer Streptokokken von Patienten mit akuten Streptokokkeninfektionen und fand, daß 10 davon Scharlachstreptokokken darstellten. Die Stämme waren gezüchtet bei Angina (5), bei Pharyngitis (3), bei Tonsillarabsceß (1), bei Bronchopneumonie (1). Keiner dieser Patienten hatte Scharlach. 9 waren einer Scharlachinfektion ausgesetzt; die DICK-Reaktion war kurz vor Beginn der Infektion negativ. Aus diesen Beobachtungen geht hervor, daß Infektionen mit Scharlachstreptokokken — ohne klinische Scharlachsymptome — häufig unter Personen auftreten, die mit Scharlachkranken in Berührung kommen. Die Tatsache, daß Individuen, welche mit Scharlachstreptokokken infiziert werden, nicht an Scharlach erkranken, hängt von dem Besitz einer Immunität gegen Scharlachstreptokokkentoxin ab, die wahrscheinlich früher erworben wurde. Die antitoxische Immunität gegen das Toxin bietet aber keinen Schutz gegen lokale pyogene Infektionen mit Scharlachstreptokokken.

ROSENOW züchtete bei akuter Pharyngitis aus dem Rachen typische Scharlachstreptokokken, welche sehr wirksame Toxine bildeten.

V. BORMANN weist ebenfalls auf die Tatsache hin, daß in der Umgebung von Scharlachkranken häufig Fälle von Anginen auftreten, welche zahlenmäßig sogar die Scharlach-erkrankungen oft übertreffen; im Rachen der Anginapatienten ließen sich nach seinen Erfahrungen in der Mehrzahl Stämme von Str. pyog. haemol. nachweisen, die in 100% die Fähigkeit besaßen, starke Toxine zu bilden. V. BORMANN meint, man könne sich dem Eindruck nicht verschließen, daß es sich bei diesen Fällen von Angina um Scharlachinfektionen handele, welche ohne Exanthem und ohne Schuppung verlaufen. Das Exanthem ist nach seiner Ansicht nur ein *fakultatives* Symptom des Scharlachs; die Fälle von Angina, die häufig Scharlachepidemien begleiten, sind als Scharlachfälle aufzufassen, die unter dem Bilde der spezifischen Angina verlaufen.

Man findet nun aber, wie schon eben betont, nicht nur bei Anginen in der Umgebung von Scharlachkranken Streptokokken, welche die Fähigkeit besitzen, mit dem DICK-Toxin identische Toxine zu bilden, sondern auch bei Sepsisfällen, Phlegmonen, Eiterungen usw. Zieht man aus diesen Befunden dieselbe Schlußfolgerung wie bei den Anginen, so kann man nicht umhin, die aus den verschiedensten Erkrankungen gezüchteten Streptokokken als Scharlachstreptokokken zu bezeichnen. Dieser Schluß erscheint bei näherer Betrachtung doch sehr gezwungen. So meint auch KLEINSCHMIDT, daß keine Berechtigung vorläge, derartige aus Erysipel, Osteomyelitis usw. gezüchteten hämolysierenden Streptokokken lediglich wegen der gleichsinnigen Toxinbildung als *Scharlachstreptokokken*

anzusehen. *Eine Abtrennung pathogener hämolysierender Streptokokken von den bei Scharlach isolierten Streptokokken läßt sich durch Prüfung der Kulturfiltrate nach den bisher vorliegenden Erfahrungen kaum in der Weise durchführen, wie es nach den Schilderungen der Begründer der neuen Lehre den Anschein hatte.*

KIRKBRIDE und WHEELER glauben daher, daß es nicht möglich sei, eine spezifische Gruppe der Scharlachstreptokokken durch Toxin-Antitoxinneutralisierung abzugrenzen.

PARK und GOLDSCHMIDT-SPIEGEL beobachteten, daß antitoxisches Scharlachserum gleichzeitig injiziertes Scharlachtoxin bei einer Anzahl von Kindern neutralisierte, bei anderen Kindern dagegen nicht; bei demselben Individuum wirkten antitoxische Sera von verschiedenen Pferden auf dasselbe Toxin ungleich neutralisierend. Bei einzelnen Individuen, bei denen eine bestimmte Antitoxinmenge unwirksam war, konnte durch Steigerung des Antitoxins eine Neutralisierung erzielt werden.

Auf Grund dieser Beobachtungen nahmen PARK und GOLDSCHMIDT-SPIEGEL an, daß Kulturfiltrate von Scharlachstreptokokken nicht ein *einziges Toxin*, sondern *eine Gruppe von Toxinen* enthalten, und daß bestimmte Personen zwar gegen das eine oder das andere oder mehrere, aber nicht gegen alle Teiltaxine immun zu sein brauchen; möglicherweise steht der Organismus der Pferde während der Immunisierung hinsichtlich der Erzeugung von Antitoxinen mehr zu dem einen als zu dem anderen Toxin in Verbindung und bildet daher gegen die einzelnen Toxine verschiedene Antikörper.

Vielleicht lassen sich nach Ansicht von PARK und GOLDSCHMIDT-SPIEGEL *wiederholte Erkrankungen an Scharlach dadurch erklären, daß sie durch Stämme von Streptokokken mit verschiedenen Scharlachtoxinen hervorgerufen werden.*

O'BRIEN glaubt, es gäbe *Spielarten* von Scharlachstreptokokken, oder die Scharlachstreptokokken und andere Stämme von *Str. pyog. haemol.* hätten mehrere gemeinsame Receptoren; er konnte mit Stämmen von Streptokokken aus einer Lymphangitis Toxine gewinnen, die in großer Verdünnung positive Intracutanreaktionen hervorriefen.

Im Gegensatz zu seiner früheren Auffassung vertritt FRIEDEMANN neuerdings folgende Anschauung. Er hatte zusammen mit DEICHER die Untersuchung über die Toxinbildung von Streptokokkenstämmen nicht scarlatinöser Herkunft wieder aufgenommen und dabei festgestellt, daß 5 von 11 Stämmen dem DICK-Toxin gleichwertige Toxine bildeten, während sich mit den Filtraten der übrigen 6 Stämme nur schwache oder unspezifische Reaktionen erzielen ließen. FRIEDEMANN meint daher, daß allen Streptokokken — ohne Rücksicht auf ihre Herkunft — *die potentielle Fähigkeit zur Toxinbildung innewohne*, wobei er bemerkt, der Beweis dafür sei allerdings noch nicht erbracht, daß *alle* Streptokokken diese Fähigkeit besitzen. Die Toxinbildung stelle keinen besonderen *Artcharakter* dar, sondern eine *Zustandsvariante*, die je nach den Lebensbedingungen erworben werden und wieder verloren gehen könne; denn hämolysierende Scharlachstreptokokken können, wie angeblich von ihm und DEICHER experimentell erwiesen wurde, in einen atoxischen Zustand übergeführt und in den toxischen zurückgebracht werden. Die Bedingungen, von denen die Giftbildung abhängt, sind unbekannt. Aus der Beobachtung, daß manche Scharlachstreptokokken durch Mäusepassage — also beim Durchgang durch Blut und Organe — ihr Giftbildungsvermögen eingebüßt hatten, leitet FRIEDEMANN die Möglichkeit ab,

daß generell bei allen Streptokokken die *Fähigkeit zur Giftbildung durch Organpassage verloren* gehen kann; vielleicht läßt sich auf diese Weise auch erklären, daß häufig gerade aus Blut und septischen Erkrankungen gezüchtete Streptokokken nur schwache Toxine bilden; doch sollen derartige Stämme, wenn sie längere Zeit auf künstlichem Nährboden fortgezüchtet sind, die Fähigkeit, Toxine zu bilden, wieder erlangen.

Trotz mancher Unklarheiten ist zusammenfassend folgendes über die Toxinbildung zu sagen: Diejenigen Streptokokken, die in der Pathogenese des Scharlachs eine Rolle spielen, besitzen die Eigenschaft, ein Toxin zu bilden, mit dem man durch intramuskuläre Injektion großer Mengen einen experimentellen Scharlach hervorrufen und durch intracutane Injektion kleinerer Mengen (stark verdünnte Filtrate) ein Erythem erzeugen kann.

Es gelingt in der Tat der Nachweis, daß den Kulturfiltraten der meisten Stämme, die aus dem Rachen Scharlachkranker und aus sekundären Eiterungen bei Scharlach gezüchtet wurden, die Eigenschaft zukommt, in hohen Verdünnungen (1 : 1000) nach intracutaner Applikation bei empfindlichen Individuen eine der DICK-Reaktion identische Reaktion hervorzurufen.

Außer den aus Scharlacherkrankungen gezüchteten Streptokokken, welche *starke* Toxine zu bilden imstande sind, gibt es sicher Scharlachstreptokokkenstämme, deren Filtrate nur wenig verdünnt oder unverdünnt eine positive DICK-Reaktion ergeben. Daneben kommen auch, wie vereinzelt berichtet wird, Streptokokkenstämme vor, welche atoxisch sind. Unentschieden ist, ob nur Streptokokken mit starkem Toxinbildungsvermögen befähigt sind, Scharlach hervorzurufen.

Das Gift, das die bei Scharlach isolierten Streptokokken produzieren, ist an sich gleichartig; *über die Natur dieses Giftes war bis vor kurzem etwas Sicheres nicht bekannt*. Vor allem ist man sich nicht darüber einig, ob die wirksame Substanz in den Kulturfiltraten der Scharlachstreptokokken ein Ektotoxin oder ein Endotoxin darstellt, ob sie als Allergen aufzufassen ist oder die Eigenschaft eines Allergens *und* eines Toxins besitzt.

Für die Auffassung, das toxische Filtrat sei ein Endotoxin, spricht zwar das schnelle Auftreten und das schnelle Verschwinden der DICKSchen Reaktion sowie das Fehlen von Inkubation und Folgeerscheinungen; andererseits stehen gewichtige Gründe dieser Annahme entgegen; zunächst die Tatsache, daß die Endotoxinreaktionen mit steigendem Alter zahlenmäßig zunehmen, während die DICK-Reaktion etwa um das 5. Jahr die höchsten Werte positiver Ausfälle erreicht, um dann in späteren Jahren immer seltener zu werden; ferner die Beobachtung, daß Endotoxine von antitoxischen Antikörpern nicht gebunden werden; Anti-Endotoxine sind, wie auch KLEINSCHMIDT hervorhebt, nicht bekannt.

DOLD stellte in den Kulturfiltraten von Streptokokken aus Scharlach und anderen Erkrankungen *Streptokokkenleukocidine und -bakteriocidine* in wechselnder Menge fest; ein prinzipieller Unterschied zwischen Scharlachstreptokokken und anderen hämolysierenden Streptokokken bestand nicht. Der Nachweis primär-toxischer Substanzen berechtigt nach der Ansicht von DOLD dazu, von Toxinen zu sprechen. Diese Gifte stellen etwas anderes dar als das Diphtherie- und Tetanustoxin. Es bestehe auch die Möglichkeit, daß die in den Kulturfiltraten enthaltenen wirksamen Stoffe gleichzeitig Allergene sind, oder daß neben den primär-toxischen Substanzen auch noch Allergene vorkommen.

Daß DOCHEZ die Auffassung vertritt, die Kulturfiltrate der Scharlachstreptokokken besäßen die Eigenschaften eines Toxins und eines Allergens, wurde bereits erwähnt. v. GRÖER hält das wirksame Moment in den Kulturfiltraten für einen tuberkulinähnlichen Stoff und für eine Antigenart, die auch in anderen Bakterienkulturen zu finden sei.

In der letzten Zeit hat eine Reihe von Autoren der chemischen Struktur der Kulturfiltrate von Scharlachstreptokokken ihre besondere Aufmerksamkeit geschenkt und ist durch systematische Anstellung von Analysen bemüht gewesen, die wirkliche Natur dieser Toxine zu klären (KORSCHUN, SPARROW, SHINN, ANDO, HOOKER u. a.).

HOOKER und FOLLENSBY fanden bei einzelnen Scharlachstreptokokkenstämmen zwei verschiedene Toxine: Toxin A und das nur bei einzelnen Individuen wirksame Toxin B. Das letztere unterscheidet sich von dem gewöhnlichen Toxin durch starke Thermolabilität, leichtere Dialysierbarkeit und Fällbarkeit mit Ammoniumsulfat. Es soll in der Bouillon eher als das Toxin A entstehen. Beide Toxine sollen spezifischen Antigencharakter besitzen.

KORSCHUN und seine Mitarbeiter konnten aus dem Scharlachstreptokokkenfiltrat durch Fällung mit Alkohol eine Substanz gewinnen, die weder Eiweiß- noch Lipoidcharakter hat, aber Stickstoff, zum Teil in Form von Amin, enthält. Es läßt sich mit dieser Substanz in der Haut empfänglicher Menschen und Ziegen eine Reaktion hervorrufen, die mit der DICKSchen Reaktion identisch ist. Der von den Autoren als spezifisch angesehene Stoff wird durch antitoxisches Scharlachserum neutralisiert und gibt Präcipitin- und Komplementbindungsreaktionen.

Nach den Untersuchungen von ANDO und seinen Mitarbeitern besteht das gewöhnlich zur Anstellung der DICKSchen Reaktion verwendete Filtrat von Scharlachstreptokokken aus einem *echten Toxin und aus einem Nucleoprotein*. Dementsprechend zerfällt die Hautreaktion in 2 Komponenten: in eine allergische und in eine Toxinempfindlichkeit anzeigende.

Das Nucleoprotein erhält man in Form eines Niederschlages, der sich nach Zusatz von Salzsäure oder Essigsäure zum Kulturfiltrat bildet. *Es ist thermostabil, wird durch Trypsin verdaut und verhält sich atoxisch.*

Das spezifische Toxin in chemisch reiner Form erhält man aus Scharlachstreptokokkenkulturfiltraten durch wiederholte Alkohol- und Säurepräzipitierung. Mit diesem Toxin lassen sich bei Menschen und bei weißen Schweinen nach intracutaner Injektion positive Hautreaktionen hervorrufen; es ist also *toxisch*. Durch Injektion bei scharlachempfindlichen Menschen wird Immunität erzielt; während der Immunisierung können die Erscheinungen des Scharlachs auftreten. Das spezifische Toxin ist *hitzelabil, wirkt nicht als Allergen und läßt sich durch sein Antitoxin neutralisieren.*

Das eben beschriebene, gereinigte Toxin kann, wie ANDO meint, als das *essentielle Scharlachtoxin (Ektotoxin) der Scharlachstreptokokken angesehen werden.*

Da die DICKSche Reaktion anscheinend durch die Gegenwart des Ektotoxins und des Bakterienproteins verursacht wird, sollen die Prüfungen der Scharlachempfindlichkeit nur mit gereinigtem Ektotoxin vorgenommen werden.

Hinsichtlich der Reaktionsfähigkeit der menschlichen Haut auf spezifisches Toxin und Nucleoprotein können 4 Gruppen unterschieden werden:

1. Fehlende Immunität oder starke Empfindlichkeit gegen spezifisches Toxin; keine Allergie gegen das Protein des Scharlachstreptococcus.

2. Allergie gegen das Protein und Empfindlichkeit gegen das Toxin.
3. Immunität gegen das Toxin, Allergie gegen das Protein.
4. Immunität gegen das Toxin und fehlende Allergie gegen das Protein.

SHINN weist in Übereinstimmung mit ANDO darauf hin, daß die besten und beständigsten Ergebnisse bei der Reinigung der Scharlachtoxine durch Fällung mit Alkohol und Essigsäure zu erzielen seien.

3. Identifizierung der Scharlachstreptokokken.

Für die Differenzierung der Scharlachstreptokokken ist empfohlen worden, folgende Eigenschaften zu prüfen:

- a) das kulturelle Verhalten,
- b) das serologische Verhalten,
- c) die Toxinbildung.

a) Kulturelles Verhalten.

Nach den Beobachtungen von SAVCHENKO ist das Wachstum der Scharlachstreptokokken und anderer Stämme hämolytischer Streptokokken auf *Taubenblutagar* verschieden. Die Scharlachstreptokokken sollen Kolonien bilden, die von einem durchsichtigen, hellen Hof umgeben sind, während bei den Stämmen von *Str. pyog. haemol.* um die Kolonien herum angeblich erst eine Aufhellung, dann eine bräunliche Trübung des Nährbodens in Erscheinung tritt. Diese Differenzen in der Art des Wachstums sind auf Agar mit Menschen-, Pferde- und Kaninchenblut nicht wahrnehmbar.

Die Angaben von SAVCHENKO wurden von GUSSINSKAJA nachgeprüft. Von 10 Scharlachstreptokokkenstämmen (Laboratoriumsstämme) kamen 9 auf Taubenblutagar mit einem hellen Hof zur Entwicklung, während 1 Stamm eine trübe Zone aufwies. Von 15 Stämmen hämolyzierender Streptokokken aus Phlegmonen, Abscessen, Erysipel usw. riefen 12 eine Trübung des Taubenblutagars hervor, 3 von einer puerperalen Sepsis isolierte wuchsen wie Scharlachstreptokokken. Die aus dem Rachen von 33 Scharlachpatienten während des 3.—10. Krankheitstages gezüchteten Streptokokken zeigten auf Taubenblutagar ein Wachstum, wie es von SAVCHENKO für Scharlachstreptokokken beschrieben war; die zwischen dem 30. und 40. Krankheitstage aus dem Rachen isolierten Streptokokken wiesen in der Mehrzahl das kulturelle Verhalten von *Str. pyog. haemol. „vulgaris“* auf.

Nach den Feststellungen von BÜRGERS, der an 53 Scharlachstreptokokken- und 41 Nichtscharlachstreptokokkenstämmen das Phänomen von SAVCHENKO untersuchte, ließ sich mit dieser Methode eine Differenzierung nicht durchführen.

ROSSTATOVSKI wies darauf hin, daß Scharlachstreptokokken auf RYMOVITSCH-Nährboden weiße Kolonien ohne Hämoglobinniederschlag bilden.

GRIFFITH konnte auf 3—5%igem Pferdeblutagar folgende Kolonieförmigkeiten bei Scharlachstreptokokken feststellen:

Opake, flache, an der Oberfläche rauhe Kolonien, die sich in toto mit der Platinöse abheben lassen.

Eine andere Form ist zerfließlicher und läßt sich nicht als Ganzes abheben; sie besitzt oft eine erhabene, weißliche Mittelpartie.

Die dritte Form entwickelt sich nur auf feuchter Nährbodenfläche und hat eine glänzende, durchsichtige Kuppe von wäßriger oder schleimiger Beschaffenheit.

Nach den sehr sorgfältigen Beobachtungen von TUNNICLIFF erzeugen hämolytische Streptokokken von typischen Erysipelfällen auf *Schokoladenagar* (8 ccm defibriniertes Schafblut auf 150 ccm Liebigs Extraktagar) nach 24—48stündigem

Wachstum lebhaft grüne Färbung, während die Scharlachstreptokokken entweder gar keine Veränderung, oder nur gelegentlich nach mehrtägigem Wachstum eine leichte grünliche Verfärbung hervorrufen.

Auf dem Schokoladenagar sind die Kolonien der Scharlachstreptokokken körnig und konisch, die der Erysipelstreptokokken glatt und konvex, solche von Streptokokken aus septischen Anginen besitzen eine raue Oberfläche, sind konisch oder konvex und zeigen gelegentlich Bläschenbildung.

b) Serologische Methoden¹.

Agglutination².

Die Untersuchungen der letzten Jahrzehnte über die serologische Scharlachstellung der Scharlachstreptokokken haben zu sehr differenten und widersprechenden Ergebnissen geführt; das gilt insonderheit für die *Agglutinationsversuche*.

Im Gegensatz zu den Resultaten früherer Arbeiten, in denen die Spezifität der im *Serum von Scharlachpatienten* auftretenden Agglutinine abgelehnt wurde (WEAVER, ARONSON, HEUBNER, NEUFELD), fanden HERBOLD und TUNNICLIFF bei ihren Untersuchungen 1924 in 25% der vor dem 11. Tage entnommenen Sera einen positiven spezifischen Ausfall der Agglutination; sie benutzten durch Ammoniumsulfat konzentrierte Sera von Scharlachpatienten; bei Verwendung von Seren, die Ende der 3. Krankheitswoche entnommen waren, erhöhte sich die Zahl spezifischer Agglutinationen auf 92%.

RESNICOV und seine Mitarbeiter untersuchten das Serum von 19 Scharlachkranken während 6—8 Wochen jeden 5. Tag auf das Vorhandensein von Agglutininen. Die Agglutinine waren nicht vor dem 10. Krankheitstag nachweisbar; die Zahl positiver Reaktionen nahm von Woche zu Woche zu und erreichte am 45. Tage ihren Höhepunkt (78,9%).

Dagegen sah KOLMER schon im Jahre 1904 die Agglutination mit Patientenserum *nur sehr unregelmäßig* auftreten. Die von ZELENSKI aufgestellte Behauptung, daß die Mehrzahl der Streptokokken durch *normales Humanserum* zu agglutinieren wäre, wurde von BAUMGARTNER nicht bestätigt; er prüfte das Serum gesunder Individuen auf das Vorhandensein von Agglutininen für Scharlachstreptokokken; unter 188 Seren agglutinierten 28,6% die Stämme von Scharlachstreptokokken, während 71,4% einen negativen Ausfall der Agglutination ergaben. Von den letzteren stammten 77,6% von Individuen, die keinen Scharlach durchgemacht hatten, 33% der Sera, mit denen eine spezifische Agglutination erzielt wurde, waren von Menschen mit positiver Scharlachanamnese entnommen.

CIUCA, BALTEANU und CONSTANDACHE fanden bei ihren Untersuchungen *keine* Anhaltspunkte für eine Spezifität der Agglutination zwischen Scharlachpatientenserum und Scharlachstreptokokken.

BLISS hatte festgestellt, daß von 54 Scharlachstreptokokkenstämmen über 80% durch 10 *Scharlachimmunsere* agglutiniert wurden, aber nicht von Seren, die mit Streptokokkenstämmen aus anderen Infektionsquellen gewonnen waren. Diese Befunde ließen sich durch Absorptionsversuche bestätigen.

TUNNICLIFF kam zu dem Ergebnis, daß unter 24 von frischen Scharlachfällen gezüchteten Streptokokkenstämmen 23 von einem Schafimmunsere agglutinierbar waren. Sie konnte schon vor der Entdeckung der Streptokokkentoxine nachweisen, daß Stämme von Wund-scharlach — aus einer Wunde am Finger sowie aus dem Rachen von Patienten, welche zwar selbst keinen Scharlach hatten, wohl aber einer Infektion mit Scharlach ausgesetzt waren — serologisch als einheitliche Scharlachstreptokokken anerkannt werden mußten.

Auch STEVENS und DOCHEZ faßten die mit Scharlach in Beziehung stehenden Streptokokken als *serologisch einheitliche Gruppe* auf. Untersuchungen an 17 Scharlachstreptokokkenstämmen, die in den verschiedensten Städten der Vereinigten Staaten (New York, Chicago,

¹ Vgl. Erg. Hyg. 11, 242 (1930).

² Vgl. Erg. inn. Med. 40, 631 und 648 (1931).

Baltimore, San Francisco) sowie in Kopenhagen gezüchtet waren, hatten das Ergebnis, daß jedes mit diesen Stämmen erzeugte Serum alle anderen Scharlachstreptokokken agglutinierte, aber nicht Streptokokkenstämme, welche aus anderen Quellen stammten.

GORDON fand 18 Streptokokkenstämme aus Scharlachfällen in ihren agglutinatorischen Eigenschaften identisch. EAGLES hielt die Scharlachstreptokokkengruppe immunbiologisch bezüglich der Agglutination für spezifisch und leicht abtrennbar von anderen Stämmen hämolysierender Streptokokken.

ANDERSEN stellte bei Absorptionsversuchen mit Scharlachstreptokokken-Kaninchen-immunserum fest, daß in 39 von 40 Fällen derselbe Streptokokkentyp im Rachen vorhanden war, und daß auch die aus Blut, Lymphdrüsen, Ohreiter und Wundscharlach gezüchteten Streptokokken demselben Typ angehörten. Dagegen waren durch hämolytische Streptokokken anderer Herkunft (Angina, Endokarditis, Erysipel usw., Rachen gesunder Individuen) die Antigene der Scharlachstreptokokken nicht zu absorbieren.

DOCHEZ vertrat 1925 die Ansicht, daß die bei Scharlach gezüchteten Streptokokken einen hohen Grad serologischer Spezifität aufweisen, wenn unter gleichen Bedingungen und *kurz nach der Züchtung vom Patienten* die Untersuchungen vorgenommen werden.

Bemerkenswert ist, daß nach den Erfahrungen von STEVENS und DOCHEZ sowie von EAGLES der spezifisch antigene Charakter durch das Wachstum auf künstlichen Nährböden bald verloren gehen kann.

Im Gegensatz zu den eben genannten Befunden sah A. WILLIAMS bei ihren Untersuchungen an Scharlachstreptokokken, daß nur 35% eine besondere Gruppe bildeten.

SÉDALLIAN und CLAVEL fanden 8 Stämme von Scharlachstreptokokken agglutinatorisch sehr nahestehend; bei der Absorption zeigte sich aber, daß die Receptoren nicht übereinstimmten.

Nach SMITH gehörten 110 Stämme von Scharlachstreptokokken zu einer, 56 zu einer anderen serologischen Gruppe, während 34 Stämme nicht eingereiht werden konnten. Besonders in komplizierenden Eiterungen ließen sich oft atypische Stämme nachweisen. Die bei Hausinfektionen und bei Erkrankungen in Familien gezüchteten Streptokokken konnten als zu einer Gruppe gehörig bezeichnet werden.

Bei weiteren Versuchen von SMITH an 210 Scharlachstreptokokkenstämmen ließen sich zahlreiche Untergruppen feststellen, die zum Teil mit Streptokokken aus anderen Quellen übereinstimmten. Streptokokken, die dem DOCHEZ-Typ entsprachen, wurden überhaupt nicht angetroffen. Bei Sekundärinfektionen fanden sich neben Streptokokken, die mit den ursprünglich im Rachen vorhandenen korrespondierten, auch solche, die sich serologisch anders verhielten. Dasselbe traf für die bei Heimkehrfällen gezüchteten Stämme zu.

Typus I—VI und X fanden sich bei Scharlachstreptokokken und Nichtscharlachstreptokokken, Typus V nur bei den ersteren, Typus IX nur bei den letzteren.

Typ I wurde ferner festgestellt bei Otitis und Halsabscessen nach Diphtherie sowie im Rachen Gesunder, Typ II im Rachen bei Tonsillitis und bei Gesunden, Typ III bei Diphtherie und Sepsis, Typ IV im Rachen Gesunder und bei puerperaler Sepsis, Typ VI bei Erysipel, Typ X bei Gesunden, bei puerperaler Sepsis, Tonsillitis und anderen Infektionen.

GRIFFITH fand, daß sich von 222 Scharlachstreptokokkenstämmen agglutinatorisch 156 in vier Gruppen einteilen ließen, und zwar

4,5%	in Typ I
25,6%	„ „ II
20,3%	„ „ III
19,8%	„ „ IV

McLACHLAN und MACKIE unterzogen die von SMITH und GRIFFITH angegebene Typeneinteilung unter besonderer Berücksichtigung der Scharlachstreptokokken einer Nachuntersuchung. Es wurden nur einzelne Scharlachstreptokokkenstämme durch heterologe Sera agglutiniert, dagegen waren bei Absorptionsversuchen übergreifende Agglutinine festzustellen, denen aber eine spezifische Bedeutung nicht zukam. *Eine serologische Gruppeneinteilung der Scharlachstreptokokken läßt sich nach Ansicht der Autoren nicht durchführen.*

JAMES sah bei seinem Material, daß nur 56,6% der von Scharlachfällen gezüchteten Streptokokken zu drei verschiedenen Typen zu rechnen waren; den DOCHÉZ-Typ hat er überhaupt nicht gefunden. Eine Abgrenzung der Scharlachstreptokokken von anderen Stämmen hämolytischer Streptokokken war nicht möglich.

Die spezifische Bedeutung der Agglutination wird auch von MARTIN und LAFAILLE nicht anerkannt; sie teilen mit, daß *Streptokokken nichtscarlatinöser Herkunft*, welche durch Scharlachrekonvaleszentenserum nicht agglutiniert wurden, *diese Eigenschaft erwarben, wenn sie in Kontakt mit filtriertem Urin oder anderen Scharlachprodukten kultiviert wurden*. Diese Stämme verhielten sich dann ebenso wie Scharlachstreptokokken.

Die Autoren fanden weiter, daß auch andere Keime, z. B. Pseudodiphtherie- und Typhusbacillen nach Züchtung in Urin- oder Rachensekretfiltraten von Scharlachkranken durch Scharlachrekonvaleszentenserum agglutiniert wurden (bis zur Verdünnung 1 : 2000); diese erworbene Eigenschaft behielten sie auch nach mehreren Passagen auf Gelatine bei.

Auch nach Ansicht von ZLATOGOROFF können Filtrate von Scharlachstreptokokkenkulturen Streptokokken anderer Ätiologie den immunbiologischen Charakter der Scharlachstreptokokken verleihen.

Ebenso gelang es NOBÉCOURT, MARTIN und BIZE, Stämme „vulgärer“ hämolytischer Streptokokken durch Züchtung in filtrierten Scharlachprodukten so zu beeinflussen, daß sie sich bezüglich der Agglutination wie Scharlachstreptokokken verhielten.

Nach den Untersuchungen von SACQUÉPÉE und seinen Mitarbeitern wurde die agglutinationsfördernde Eigenschaft der filtrierten Produkte von Scharlachpatienten durch 10 Minuten langes Kochen und durch die Einwirkung von Jod nicht beeinträchtigt. Kaninchenimmunsere, gewonnen durch Immunisierung mit unspezifischen Streptokokken, die mehrere Passagen in Urin von Scharlachpatienten durchgemacht hatten, agglutinierten in gleicher Weise Scharlachstreptokokken- und Streptokokkenstämme aus anderen Quellen. Die für die Gewinnung der Immunsere verwandten Stämme waren durch Scharlachimmunsereum paraagglutinabel.

Mit ähnlichen Versuchen befaßten sich CANTACUZÈNE und BONCIU und erzielten dabei folgende Resultate: Meningokokken und Pseudodiphtheriebacillen wurden in ihren agglutinatorischen Eigenschaften durch Züchtung auf scharlachhaltigem Filtrat nicht beeinflusst; Typhus-, Paratyphus-A- und Colibacillen ließen eine schwankende Agglutinabilität erkennen, *Staphylokokken wurden in Verdünnungen 1:500 bis 1:1000 agglutinierbar*.

Dieselben Autoren beobachteten auch, daß durch Filtrate von Rachensekretaten und von Urinen frisch an Scharlach erkrankter Individuen solche Stämme von Streptokokken, welche durch Patientenserum nicht zu agglutinieren waren, agglutiniert werden konnten. Diese Eigenschaft bestand nur in den ersten beiden Krankheitswochen und ging mit zunehmender Immunität allmählich verloren. Die Agglutinine der Filtrate erwiesen sich als thermolabil; sie nahmen bei 40 Grad ab und waren bei 60 Grad nicht mehr nachweisbar. Bei Absorptionsversuchen wurde festgestellt, daß die Agglutinine auch durch Bakterien nicht scarlatinöser Herkunft gebunden wurden.

BÜRGERs berichtete, daß 5 Scharlachstreptokokken- und 3 Streptokokkenimmunsere bei 303 Versuchen in 13% vollkommen regellose Agglutination sowohl mit Scharlachstreptokokken als mit Streptokokken aus anderen Infektionsherden und in 87% negative Resultate ergaben. Es konnte also weder eine Typeneinteilung der Scharlachstreptokokken noch ihre Trennung von anderen hämolytischen Streptokokken durchgeführt werden. Aus den BÜRGERschen Versuchen geht hervor, daß die Agglutinationsmethode zur Feststellung spezifischer Symptome der Scharlachstreptokokken nicht ausreicht. BÜRGERs betont ferner die Schwierigkeit, bei der Züchtung hämolytischer Streptokokken in Bouillon homogenes Wachstum zu erzielen. Die Phosphatbouillon nach BLISS zeigte bei 10% der Stämme krümeliges Wachstum; ebenso konnten der Abguß von schwach zentrifugierten Kochsalzsuspensionen, die Züchtung in Saponinbouillon, Zerreibung im Mörser, Zusatz von Gelatine sowie Durchlüftung Spontanagglutinationen nicht verhindern.

Weitere Untersuchungen von STEVENS und DOCHÉZ führten zu Ergebnissen, durch welche die anfangs von ihnen vertretene, bereits mitgeteilte Ansicht nicht aufrecht erhalten werden konnte. Sie fanden bei Scharlach Mischinfek-

tionen von Scharlachstreptokokken mit „vulgären“ hämolytischen Streptokokken und stellten fest, daß besonders Eiterungen bei den Nachkrankheiten nicht nur durch Scharlachstreptokokken, sondern durch andere Stämme hämolytischer Streptokokken bedingt waren.

In mehreren Arbeiten befaßten sich STEVENS und DOCHEZ mit der Agglutination von Scharlach- und Erysipelstämmen.

6 Erysipelsera agglutinierten 10 von 13 Erysipelstämmen. Unter 11 Scharlachstämmen wurden 2 von keinem, 2 von allen, die übrigen 7 von einem oder mehreren der Erysipelsera agglutiniert. Keiner der 10 Stämme von *Str. pyog. haemol.* (aus Eiterungen gezüchtet) ließ sich von allen Erysipelseren agglutinieren, einige von mehr als 3, 4 dagegen von keinem.

Das antigene Verhalten zwischen Scharlach- und Erysipelstreptokokken erklärt sich vielleicht durch die Annahme, daß die Streptokokkenagglutinogene eine mosaikartige Zusammensetzung haben. Das Antigen in jedem einzelnen Stamme besteht aus einem Komplex verschiedener, in ihrer Zahl jeweils schwankender Fraktionen.

Das Vorherrschen einer bestimmten Fraktion macht die Stammspezifität aus. Gruppenspezifität ist bedingt durch die Gegenwart einer ganz bestimmten Gruppe mehrerer charakteristischer Fraktionen.

Das Vorkommen einer oder mehrerer dieser Fraktionen in beiden Gruppen würde die offensichtlichen Beziehungen zwischen Scharlach- und Erysipelstämmen erklären. Wenn einige Stämme der Scharlach- und Erysipelstreptokokken einzelne oder mehrere gemeinsame Fraktionen enthalten, so kommt es bei der Agglutination zu den Erscheinungen der Absorption.

Je komplexer ein Stamm ist, um so größer wird die Zahl der Seren sein, deren Agglutinine er zu absorbieren vermag.

Komplementbindung.

Komplementbindungsversuche sind zur Differenzierung von Scharlachstreptokokken mit Immunserum und mit Rekonvaleszentenserum vorgenommen worden; als Antigene wurden Bakterienemulsionen oder Extrakte aus Scharlachorganen benutzt.

Schon in früheren Jahren beschäftigte sich eine große Anzahl Autoren mit der eben erwähnten Reaktion in der Absicht, die Spezifität komplementbindender Antikörper im Blut von Scharlachpatienten und Rekonvaleszenten nachzuweisen und eine Differenzierung der Scharlachstreptokokken durch Verwendung von Immunsere durchzuführen.

Von älteren Arbeiten erwähnen wir die Publikationen von LIVIERATO (1909), BESREDKA und DOPTER, SOMMERFELD, SCHLEISSNER (1908, 1911), KOLMER, HÄNDEL und SCHULTZ (1908), KOESSLER und KOESSLER, HECHT, LATEINER und WILENKO, ISABOLINSKY und LEGEIKO, UFFENHEIMER und KAPPEL.

SCHLEISSNER konnte in der 1. Woche keine Antikörper nachweisen, jedoch in der 2. bis 6. Woche positive Reaktionen beobachten. Das Blut von Scharlachkranken hatte komplementbindende Wirkung gegenüber Streptokokken, die aus Scharlachfällen gezüchtet waren, dagegen nicht gegenüber Erysipelstreptokokken; es war jedoch nicht möglich, mit jedem von Scharlachpatienten gezüchteten Streptokokkenstamm eine positive Komplementbindungsreaktion zu erzielen; andererseits fiel die Reaktion auch mit Streptokokkenstämmen aus puerperaler Sepsis und aus einem Fall von Panophthalmie positiv aus.

SALOZ und GRUMBACH (1922) verwendeten als Antigen einen alkoholischen Extrakt aus dem Blut von Scharlachpatienten vor Beginn des Exanthems; die Reaktion fiel bei Verwendung von Scharlachpatientenserum bis zum 35. Tage der Erkrankung positiv aus, mit Seren von Grippefällen und Lueskranken dagegen negativ.

G. und G. DICK hatten 1916 im Serum sowie in Extrakten aus Lymphdrüsen und Milz von Scharlachpatienten spezifische Antikörper mit der Komplementbindungsreaktion nicht feststellen können. Es gelang ihnen aber, in 54% einen positiven Ausfall der Reaktion zu erzielen, als sie Kulturen aus dem Rachensekret von Scharlachpatienten als Antigen benutzten. Interessanterweise fielen die Reaktionen in 88% positiv aus, wenn Reinkulturen hämolytischer Streptokokken aus dem Rachen von Scharlachfällen als Antigene dienten. Die Autoren wiesen damals ausdrücklich darauf hin, daß nach ihrer Ansicht die große Zahl positiver Reaktionen durch die hämolytischen Streptokokken verursacht sei.

ANDERSEN berichtete über Versuche an 61 Scharlachstreptokokken- und 27 Streptokokkenstämmen aus anderen Infektionsherden mit 8 verschiedenen Seren; es konnte festgestellt werden, daß das mit Scharlachstreptokokken gewonnene Serum mit allen Scharlachstreptokokken eine Komplementbindung ergab, während es mit sämtlichen Stämmen „vulgärer“ hämolytischer Streptokokken negativ reagierte; nur mit zwei aus einem subperiostalen Absceß und aus Pleuritiseiter gezüchteten Stämmen war die Reaktion ebenfalls positiv. DE GEORGE prüfte Scharlachstreptokokken gegenüber einer Anzahl von Kaninchenimmunsereen (sowohl Scharlachstreptokokkenimmunsereum als Str. pyog. haemol.-Immunsereum) und konnte Wechselbeziehungen spezifischer Art *nicht* feststellen.

FRIEDEMANN und DEICHER unternahmen Komplementbindungsversuche mit den 4 englischen Typenseren und den entsprechenden Stämmen. Serum II und IV ließen Unterschiede zwischen Scharlachstreptokokken und „vulgären“ hämolytischen Streptokokken nicht erkennen; Serum I und III waren insofern scharlachspezifisch, als sie mit Scharlachstreptokokken in höheren Verdünnungen Komplementbindung ergaben als mit anderen Stämmen hämolytischer Streptokokken. Eine Differenzierung der Typen war jedoch mittels der Komplementbindungsreaktion nicht möglich.

CUCA, BALTEANU und GHEORGHIU fanden bei Verwendung spezifischer Scharlachstreptokokkenimmunsere von Pferden einen völlig negativen Ausfall der Reaktion. Benutzten sie Scharlachpatientensereum, so war in 16% eine positive Komplementbindung festzustellen, wenn DICK-Toxin als Antigen genommen wurde; es ließen sich aber positive Reaktionen in geringer Anzahl auch dann erzielen, wenn statt DICK-Toxin eine Emulsion hämolytischer Streptokokken oder Rinderherzlipide (nach BORDET und RUELENS) zugesetzt wurden.

FRIEDEMANN untersuchte gemeinschaftlich mit HEIMANN und L. ABRAHAM den Gehalt von Scharlachrekonvaleszentensereen an komplementbindenden Antikörpern. Die Autoren fanden die Sera gesunder Individuen sowie von Patienten mit verschiedenen Krankheiten frei von komplementbindenden Antikörpern gegen Scharlachstreptokokken. Im akuten Stadium des Scharlachs waren komplementbindende Antikörper im Serum nicht nachweisbar, ließen sich aber von der 3. Krankheitswoche ab ziemlich regelmäßig feststellen. Die am 42. Krankheitstag entnommenen Sera reagierten sämtlich positiv. Eine Differenzierung der Scharlachstreptokokken war aber nicht durchzuführen, da sich die Reaktion als nicht spezifisch für Scharlachstreptokokken erwies; denn sie fiel mit 8 Stämmen anderer Herkunft ebenso stark positiv aus wie mit Scharlachstreptokokken. Die Sera von Rekonvaleszenten anderer Streptokokkenkrankungen ergaben ebenfalls positive Reaktionen mit verschiedenen Arten von Streptokokken; so reagierten 7 von 8 Erysipelsereen und 4 von 6 Seren von Patienten mit Streptokokkenangina positiv.

BÜRGER untersuchte Scharlachrekonvaleszentensereum, Kaninchenimmunsereum sowie das Serum hochimmunisierter Ziegen und kam zu dem Schluß, daß die Möglichkeit einer Typentrennung der Scharlachstreptokokken durch Komplementbindung sehr gering sei. Auch BÉTHOUX hielt die Methode der Komplementablenkung nicht für geeignet zur Diagnose der Scharlachstreptokokken; weder alkoholische Extrakte von Scharlachpatientenblut nach SALOZ und GRUMBACH noch ein von ihm selber hergestellter Extrakt konnten als spezifische Scharlachantigene angesprochen werden.

Im Gegensatz zu den bisherigen Untersuchungen stehen die Angaben von LANGER, der bei 40 von 45 scharlachkranken Kindern einen positiven Ausfall der Komplementbindungsreaktion erzielen konnte. Die Reaktion war ausnahmsweise schon in der 2. Woche positiv. 90% reagierten mit dem gleichen Erregerextrakt positiv, während die 5 Fälle mit negativer Reaktion auch mit den Extrakten aus den homologen Stämmen nicht reagierten.

Die Sera der positiv reagierenden Scharlachpatienten ergaben mit den Extrakten der Streptokokkenstämmen der negativ reagierenden Scharlachpatienten keine positive Reaktion. Bei vergleichender Untersuchung der Agglutininbildung konnte keine Übereinstimmung

festgestellt werden. So wurde ein Stamm mit fehlender Komplementbindung in ziemlich hoher Verdünnung agglutiniert.

LANGER sieht in der Komplementbindung eine spezifische Reaktion; sie ging manchmal schon nach 4 Wochen verloren, hielt sich gelegentlich über 6 Wochen und war bei Individuen, die vor längerer Zeit an Scharlach erkrankt waren, nicht zu erzielen.

Auch nach v. NAUMANN kommt der Komplementablenkung mit spezifischen Streptokokkenantigenen eine praktisch wichtige diagnostische Rolle zu. Die Reaktion trat schon nach der ersten Woche auf und erreichte bereits innerhalb der zweiten Woche einen diagnostisch verwertbaren Grad; sie war vorübergehend und verschwand gelegentlich von der vierten Woche an. „Der spezifische Charakter der Reaktion liegt in der Antikörperproduktion.“

Auch CANTACUZÈNE und BONCIU halten die komplementbindenden Antikörper in den Seren von Scharlachrekonvaleszenten für ausreichend zur Differenzierung von Scharlachstreptokokken und zu ihrer Abtrennung von Stämmen anderer Herkunft.

In ausgedehnten Versuchen unterzogen sie die Beziehungen zwischen Agglutination und Komplementbindung einer eingehenden Prüfung unter Verwendung von Humanserum, Scharlachrekonvaleszentserum, Scharlachstreptokokken- und Streptokokkenimmenserum von Pferden und Kaninchen. Während Normalsera eine gewisse Fähigkeit zur Agglutination von Streptokokken aus Eiterungen und Erysipel besaßen, war Komplementbindung nie festzustellen. Scharlachrekonvaleszentserum zeigte gegenüber Streptokokken aus Nichtscharlachfällen dasselbe Verhalten; es besaß aber die Fähigkeit, Scharlachstreptokokken zu agglutinieren und eine positive Komplementbindungsreaktion hervorzurufen. Polyvalentes Pferdeserum agglutinierte in hoher Verdünnung fast alle Arten von Streptokokken; gab aber nur selten eine positive Komplementbindung. Von Scharlachimmenserum wurden homologe und heterologe Scharlachstreptokokkenstämme gleichmäßig, Streptokokken anderer Herkunft sehr unregelmäßig agglutiniert, Komplementbildung war nicht möglich.

Präcipitation.

Auch Präcipitationsversuche sind zum Nachweis spezifischer Eigenschaften der Scharlachstreptokokken angestellt worden. Von älteren Arbeiten sei auf die Untersuchungen HEUBNERs und SCHERESCHESKYs hingewiesen. HEUBNER hatte festgestellt, daß ein aus Scharlachblut gewonnenes Antigen mit Scharlachserum, aber nicht mit anderem Patientenserum einen positiven Ausfall der Präcipitinreaktion ergab. SCHERESCHESKY vereinigte Scharlachpatientenserum aus dem akuten Stadium mit Rekonvaleszentserum und sah eine Ringbildung auftreten, die nach seiner Ansicht auf einer Reaktion zwischen Präcipitin und Scharlachpräcipitinogen beruhte. Der Ausfall war negativ, wenn anstatt Früh- oder Späterum ein Streptokokkenfiltrat verwendet wurde.

Neuerdings benutzte ROSENOW die Präcipitinreaktion zur Identifizierung von Streptokokken, die aus dem Rachen bei Angina, bei Scharlach und bei anderen Erkrankungen gezüchtet waren; als Antiserum verwandte er ein Scharlachimmenserum.

Er konnte mit dieser Methode zeigen, daß es sich bei den aus dem Rachen von Patienten mit Halsentzündung und Scharlach isolierten Streptokokken und auch bei anderen, z. B. aus Eiter und aus Wunden kultivierten Keimen um Scharlachstreptokokken handelte. Zwischen dem Ausfall der Präcipitinreaktion und der Toxinbildung bestand ein gewisser Parallelismus.

CIUCA, BALTEANU und THOMA bedienten sich der Präcipitinreaktion bei ihren Untersuchungen über spezifische, von Scharlachstreptokokken gebildete Kohlehydrate im Urin von Scharlachpatienten. Bekanntlich war von ZINSSER und PARKER, LANCEFIELD u. a. ein für die einzelnen Streptokokken streng spezifisches thermostabiles, alkoholfällbares Poly-

saccharid nachgewiesen, welches beim Tier nicht als Antigen wirkte, mit einem spezifischen Antiserum aber eine positive Präcipitinreaktion gab¹.

Die Autoren fällten aus Urinen von 8 Scharlachpatienten im akuten Stadium Polysaccharide aus, verglichen dieselben mit dem Polysaccharid eines Standard-DICK-Stammes und prüften ihre Präcipitierbarkeit durch Humanserum, Scharlachrekonvaleszentenserum, Scharlachstreptokokken- und Streptokokkenimmenserum.

Es stellte sich heraus, daß das Testkohlehydrat des Standard-DICK-Stammes durch das Scharlachstreptokokkenimmenserum, welches durch Immunisierung mit einem DICK-Stamm gewonnen war, präcipitiert wurde; zwei Streptokokkenimmenserum gaben keine Präcipitation mit dem Kohlehydrat des DICK-Stammes und nur eine schwache mit 4 anderen Kohlehydraten. Auch mit Rekonvaleszentenserum war die Präcipitation entweder negativ oder sehr schwach. Aus den Versuchen geht hervor, daß die Urine kein scharlachstreptokokkenspezifisches Polysaccharid enthielten.

Opsoninreaktion.

In neuester Zeit empfahl TUNNICLIFF die Bestimmung des opsonischen Index zur Schnelldiagnostik von Scharlachstreptokokken.

Sie bediente sich folgender Technik: 1. Kaninchennormal- und Scharlachimmenserum werden für eine halbe Stunde bei 55 Grad inaktiviert. 2. Gleiche Teile normalen menschlichen Blutes und einer 20/igen Natr. citr.-Lösung werden gemischt (es genügen 3 große Tropfen Blut). 3. Streptokokken von der Originalblutplatte oder von der 2. Generation werden in einem großen Tropfen Kochsalz auf dem Boden einer Petrischale suspendiert; die Aufschwemmung soll nicht zu dick sein, um die Genauigkeit der Zählung nicht zu gefährden. 4. Man mischt gleiche Teile Scharlachimmenserum, Citratblut und Bakterienaufschwemmung in einer Capillarpipette und hält diese für 25 Minuten im Brutschrank bei 37 Grad; dann wird der Inhalt auf Objektträger ausgestrichen und gefärbt; Zählung und Bestimmung der phagocytierenden Zellen werden angeschlossen.

Bestehen erhebliche Differenzen zwischen den mit Immenserum und zum Vergleich mit Normalserum hergestellten Mischungen bezüglich der phagocytären Zahl, so ist nach TUNNICLIFF der Schluß auf Scharlachstreptokokken zulässig.

Es soll auf diese Weise innerhalb einer Stunde gelingen, Stämme von Str. pyog. haemol. zu identifizieren.

HOWELL und WERNER prüften die eben genannte Methode nach; sie erwies sich nicht als stets spezifisch, wird aber trotzdem als brauchbares Hilfsmittel bei der Scharlachdiagnose angesprochen.

BANKS hatte bereits früher (1907) Opsoninuntersuchungen bei Scharlach vorgenommen und ebenfalls einen Anstieg des opsonischen Index für Streptokokken feststellen können; während der Rekonvaleszenz fielen die Werte wieder zur Norm ab. Häufig wurde der opsonische Index im Initialstadium auffallend tief gefunden.

BÜRGERS stellte Präcipitationsversuche mit verschiedenen technischen Methoden an und sah in einzelnen Fällen einen positiven Ausfall; es reagierten aber Extrakte von Scharlachstreptokokken und Streptokokken anderer Herkunft in gleicher Weise.

Gewebsbiologisches Verhalten².

Der von DOLD unternommene Versuch, Stämme hämolysierender Streptokokken verschiedenartigster Provenienz durch ihr unterschiedliches gewebsbiologisches Verhalten zu differenzieren, schien auch für die Typisierung und Abgrenzung der Scharlachstreptokokken von Bedeutung.

Bei der Prüfung von 40 Scharlachstreptokokkenstämmen und 120 anderen Stämmen von Str. pyog. haemol. wurden von DOLD 3 Reaktionstypen festgestellt; nur einzelne

¹ Vgl. Erg. Hyg. 11, 250 (1930).

² Vgl. Erg. Hyg. 11, 263 f. (1930).

Stämme konnten nicht in diese 3 Gruppen eingereiht werden. Die aus Scharlachfällen gezüchteten Streptokokken gehörten dem Typ I und II an, es kam ihnen also keine einheitliche gewebtsbiologische Sonderstellung zu. Unter Berücksichtigung des klinischen Bildes hat es nach DOLD den Anschein, als ob Scharlachfälle mit einfacher Angina catarrhalis Streptokokken vom Typ I, solche mit einer schwereren Angina (lacunaris und necroticans) dagegen Streptokokken vom Typ II beherbergen.

Bei der Nachprüfung der eben erwähnten Methode wurde von BÜRGERS festgestellt, daß für die Art der Gewebtsveränderungen die jeweils injizierte Dosis von großer Bedeutung ist. So konnten mit demselben Stamm durch verschiedene Dosierung — bei der gleichen Injektionsmenge von 0,1 ccm — verschiedene Reaktionen erzeugt werden. Von 36 Scharlachstreptokokkenstämmen gehörten 22 zu Typ I, 14 zu Typ II, von 27 Stämmen „vulgärer“ hämolytischer Streptokokken kamen 21 auf Typ I und 6 auf Typ II.

Das Studium der gewebtsbiologischen Eigenart der Scharlachstreptokokken hat also ebensowenig wie die kulturellen und serologischen Methoden zu einer Lösung der diagnostischen Schwierigkeiten geführt.

Zusammenfassung.

Überblickt man die Resultate der serologischen Differenzierungsversuche, so ergibt sich ein Bild voll von Gegensätzen und Widersprüchen. Während TUNNICLIFF, EAGLES, BIRKHAUG, CANTACUZÈNE und BONCIU, BAZILEVSKAJA und ZELIKINA eine agglutinatorische Einheitlichkeit der Scharlachstreptokokken nachweisen konnten, wurden von vielen anderen Autoren diese Befunde nicht bestätigt (GRIFFITH, SMITH, McCARTNEY, JAMES, NAKAYAMA, BÜRGERS u. a.).

Ebenso widerspruchsvoll sind die Angaben über den Wert der Komplementbindungsreaktion. Die Bedeutung der Präcipitations- und Opsoninreaktion, besonders der Wert der Methoden von ROSENOW und TUNNICLIFF, muß als fraglich bezeichnet werden, da genügende Nachuntersuchungen bisher nicht vorliegen.

Die differenten Befunde der verschiedenen Untersucher lassen sich, wie FRIEDEMANN meint, damit erklären, daß die Scharlachstreptokokken in den einzelnen Ländern serologisch nicht gleichartig seien; denn CANTACUZÈNE und BONCIU konnten z. B. mit der Komplementbindung die Scharlachstreptokokken in Rumänien als spezifisch identifizieren; das war jedoch in vielen anderen Ländern nicht der Fall; von 26 auf der Abteilung von FRIEDEMANN in Berlin gezüchteten Streptokokkenstämmen, die in London von McCARTNEY untersucht wurden, gehörten 8 dem Typ I, 12 dem Typ III, 4 dem Typ IV, 2 gar keinem Typ an; auffälligerweise war der in England sehr verbreitete Typ II unter den Berliner Stämmen gar nicht vertreten.

Zweifellos sind die widersprechenden Ergebnisse zum Teil auch auf die Verschiedenheit der Methodik zurückzuführen. So ist in England die Objektträgermethode üblich, unter Verwendung von konzentriertem Serum und Bouillonkulturbodensatz. Bei der DOCHEZ-Methode erfolgt die Ablesung der Resultate bei makroskopischer Betrachtung, und die Sera werden in abfallenden Quantitäten in gepufferten Lösungen verwendet.

Weiterhin ist es für den Ausfall einer serologischen Reaktion nicht gleichgültig, ob Immunsera oder Patienten- resp. Rekonvaleszentensera verwendet werden; ebenso ist die jeweils angewandte Technik der Immunisierung bei der Gewinnung von Immunsereen, die Art der Versuchstiere, die Methodik der Auswertung und schließlich die Qualität des Antigens für das Ergebnis mit verantwortlich zu machen. Mit großer Wahrscheinlichkeit ist von ausschlag-

gebendem Wert die chemische Struktur der Streptokokken, die in Analogie zu den durch AVERY, HEIDELBERGER und GOEBEL an Pneumokokken entdeckten Verhältnissen von LANCEFIELD u. a. näher untersucht worden ist.

Man darf annehmen, daß zwischen den Scharlachstreptokokken und hämolytischen Streptokokken aus anderen Infektionsquellen eine weitgehende Gemeinschaft der Receptoren besteht, und daß einzelne Stämme vielleicht Partialreceptoren besitzen, welche scharlachspezifische Partialantikörper zu erzeugen imstande sind. Derartige Stämme scheinen, wie FRIEDEMANN meint, in Dänemark, Rumänien, Polen und Amerika häufiger zu sein als in Deutschland und England.

Von größtem Interesse für die Beurteilung der serologischen Sonderstellung bestimmter Streptokokkentypen sind die Mitteilungen von MARTIN und LAFAILLE, CANTACUZÈNE und BONCIU, ZLATOGOROFF, NOBÉCOURT und seinen Mitarbeitern über Beobachtungen, daß Stämme „vulgärer“ hämolytischer Streptokokken und auch andere Bakterien (Typhusbacillen, Paratyphus-A-Bacillen, Staphylokokken) nach Züchtung in Scharlachpatientenurin oder in Filtraten von Rachensekret eine Agglutinabilität durch Scharlachrekonvaleszentenserum erlangten. Diese Berichte lassen an die Möglichkeit denken, daß zwischen der Agglutination der Streptokokken durch Scharlachsera und der sog. Paraagglutination gewisse Beziehungen bestehen.

c) Toxinbildung.

Die Ergebnisse der zahlreichen Untersuchungen über die Toxinbildung von Scharlachstreptokokken und hämolytischen Streptokokken aus anderen Infektionsquellen sind bereits im Zusammenhang mitgeteilt worden.

Es ging daraus hervor, daß nicht nur Scharlachstreptokokken, sondern auch viele andere Stämme von *Str. pyog. haemol.* die Fähigkeit besitzen, Toxine zu bilden. Die Toxinbildung kann daher nicht als Charakteristicum der Scharlachstreptokokken angesehen werden.

Im allgemeinen liefern aber Erysipelstreptokokken und andere Streptokokkenstämme schwächere Toxine als Scharlachstreptokokken.

Ebenso wird die Fähigkeit, ein *spezifisches* Toxin zu bilden, von der Mehrzahl der Autoren als besondere Eigenschaft der Scharlachstreptokokken nicht anerkannt.

So wird auch der von G. und G. DICK angegebenen Methode der Identifizierung der Scharlachstreptokokken (s. S. 651), die auf der Annahme eines spezifischen Toxins und auf der Neutralisierung desselben durch das spezifische Antitoxin beruht, nicht die Bedeutung zugemessen, die sie nach Ansicht der amerikanischen Autoren besitzt.

Die Einwände, welche gegen die Spezifität des Toxins der Scharlachstreptokokken erhoben worden sind, werden von G. und G. DICK als nicht stichhaltig bezeichnet, weil nach ihrer Überzeugung bei den Neutralisationsproben sehr häufig Fehler unterlaufen, welche zu falschen Resultaten Veranlassung geben¹. Als solche kommen in Betracht: Serumsensibilisierung; Verwendung von Toxinen, die zur Ausschaltung von Proteinreaktionen zu schwach sind; mangelhafte

¹ Vgl. DICK, G. F. and DICK, G. H.: Specificity of soluble toxins produced by hemolytic streptococci. *J. amer. med. Assoc.* **93**, 1784 (1929).

Standardisierung der für die Spezifitätsprüfung benutzten Toxine; Benutzung von Rekonvaleszenten- oder Immuneren, die mehr als ein Antitoxin enthalten.

4. Scharlach-Streptokokken und Epidemiologie des Scharlachs.

In engem Zusammenhang mit dem Problem der Ätiologie des Scharlachs stehen eine Reihe wichtiger praktischer Fragen, welche vor allem die Zahl der Träger und Ausscheider des Scharlachvirus, die Befreiung der Rekonvaleszenten von dem Virus, den Modus der Übertragung usw. betreffen.

Bekanntlich sah man bisher in den *Hautschuppen* eine wesentliche Infektionsquelle und glaubte, daß gerade durch die Schuppen die Krankheit übertragen würde; man hat dementsprechend folgerichtig die Beendigung der Schuppung als Zeitpunkt für die Aufhebung der Isolierung angesetzt.

Dagegen wird heute den im Rachen der Kranken und Rekonvaleszenten sowie den im Eiter von Komplikationen nachweisbaren hämolysierenden Streptokokken eine große Bedeutung für die Übertragung des Scharlachs zugesprochen.

FRIEDEMANN und DEICHER betrachten die Rekonvaleszenten, welche noch hämolytische Streptokokken im Rachen beherbergen, als ansteckend; sie faßten die im Rachen von Rekonvaleszenten nachweisbaren Streptokokken als Scharlachstreptokokken auf, betonten aber gleichzeitig, daß diese Auffassung nicht zu übertragen sei auf die Rachenstämme solcher Individuen, welche keinen Scharlach durchgemacht haben. Danach seien nur solche Scharlachrekonvaleszenten als ungefährlich anzusehen, deren Mundhöhle frei von hämolytischen Streptokokken gefunden wird. Aus diesem Grunde halten sie es für notwendig, bei allen Rekonvaleszenten *mehrmalige bakteriologische Untersuchungen von Rachen und Tonsillen* vorzunehmen. Nach ihrer Erfahrung eignen sich Mandeln und hintere Rachenwand — im Gegensatz zur Wangenschleimhaut und zum harten Gaumen — besonders für den Nachweis der Streptokokken.

14 Tage nach Krankheitsanfang wurde mit bakteriologischen Nachuntersuchungen der Rachenschleimhaut begonnen; Patienten mit wenigen Streptokokken wurden auf sogenannte *Lüftungsstationen* verlegt, um ein möglichst schnelles Verschwinden der Streptokokken aus dem Rachen zu erreichen; hier wurden die bakteriologischen Kontrollen fortgesetzt. *Die Entlassung erfolgte ohne Rücksicht auf die Schuppung, wenn drei Abstriche frei von hämolytischen Streptokokken waren.* Ein großer Teil der Rekonvaleszenten war bereits nach 5 Wochen streptokokkenfrei; in den Scharlachkrankensälen dagegen hatten nach 6 Wochen fast alle Rekonvaleszenten noch Streptokokken im Rachen. Unter 50 Rekonvaleszenten, die schon in der 4. Woche, nachdem der Rachenabstrich dreimal negativ gewesen war, ungeachtet der Schuppung entlassen worden waren, kamen Heimkehrfälle nicht vor; bei 39 Rekonvaleszenten, die nach 6wöchentlicher Absonderung zwar schuppenfrei, aber mit hämolytischen Streptokokken im Rachen entlassen waren, wurden zu Hause 5 Scharlachkrankungen, darunter 4 Heimkehrfälle beobachtet.

Nach FRIEDEMANN und DEICHER *bietet die bakteriologische Prüfung des Rachens größere Sicherheit gegen die Verbreitung des Scharlachs*, als die schematische Durchführung der bisher üblichen 6wöchentlichen Absonderung bzw. die Entlassung nach Beendigung der Schuppung, ohne Berücksichtigung des Rachenbefundes. Versuche, die Entkeimung des Rachens durch Serumbehandlung oder durch Pinselung mit Rivanol zu beschleunigen, hatten keinen Erfolg.

FRIEDEMANN legte dem Preußischen Landesgesundheitsrat bestimmte Leitsätze vor, deren wesentlichster Paragraph folgenden Wortlaut hatte:

„Bei Scharlachrekonvaleszenten beweist der dreimalige negative Befund von hämolytischen Streptokokken im Rachenabstrich etwa mit der gleichen Wahrscheinlichkeit wie bei Diphtherie, daß die Infektionsgefahr beseitigt ist ... Patienten, in deren Rachenabstrich bei dreimaliger, in Abständen von mindestens je 48 Stunden vorgenommener Untersuchung keine hämolytischen Streptokokken gefunden werden, können ohne Rück-

sicht auf Krankheitstag und Schuppung entlassen werden. Ist der Abstrich nach 6 Wochen noch positiv, so soll die weitere Isolierung nicht erzwungen werden. Derartige Patienten sind nach denselben Grundsätzen wie Diphtheriebacillenausscheider zu behandeln. Die Einrichtung von Lüftungsstationen in Krankenhäusern ist zu empfehlen.“

Der preußische Landesgesundheitsrat hat darauf im November 1927 die Ansicht vertreten, daß es zweckmäßig erscheine, in geeigneten Fällen in größerem Umfange die bakteriologische Kontrolle versuchsweise anzuwenden. Die zuständigen Stellen sollten angewiesen werden, Erfahrungen darüber zu sammeln, ob die Aufhebung der Absonderung der Rekonvaleszenten von dem Ausfall der bakteriologischen Untersuchung des Rachenabstrichs auf hämolytische Streptokokken abhängig zu machen sei.

REICH und TEICHMANN warfen in ähnlichem Sinne die Frage auf, wieweit es möglich sei, durch *Anhusten von Blutagarplatten* hämolytische Streptokokken im Rachen von Scharlachrekonvaleszenten festzustellen; wenn wirklich diejenigen Rekonvaleszenten, die Streptokokken im Rachen beherbergen, als infektiös anzusehen seien, dann hätte man in dem Anhusten der Blutplatte eine einfache Methode, infektiöse Streptokokkenträger zu ermitteln und prophylaktische Maßnahmen gegen Scharlach vorzunehmen.

ALEXEEV folgte den Vorschlägen von FRIEDEMANN und DEICHER betreffs der bakteriologischen Kontrolle der Scharlachrekonvaleszenten. Es wurden 21 Patienten vor Ablauf der 6. Woche entlassen, nachdem dreimal die bakteriologische Untersuchung des Rachens ergeben hatte, daß hämolysierende Streptokokken fehlten. Heimkehrfälle wurden nicht beobachtet, dagegen trat in den Familien von 55 Trägern hämolysierender Streptokokken, welche nach Ablauf von 6 Wochen entlassen waren, bei 5 Kindern Scharlach und bei 9 Erwachsenen *Angina* auf.

Mit denselben Untersuchungen und mit der praktischen Durchführung von Lüftungsstationen befaßten sich auch JUDALEWITSCH, LESCHKOW und BAUER. Nasen- und Rachensekret wurde auf Blutagarplatten ausgestrichen, außerdem wurden die Kranken aufgefördert, auf eine 10 cm vor der Mundöffnung gehaltene Blutagarplatte zu husten.

Vorbedingung für die Aufnahme in die Lüftungsstation war, daß aus Nase und Rachen nur *sehr wenig* Streptokokkenkolonien zur Entwicklung gekommen und die „Hustenplatten“ frei von hämolysierenden Streptokokken waren. In den Hustenplatten sehen die Autoren eine große Hilfe bei der Feststellung von Scharlachstreptokokkenträgern und -ausscheidern.

Durch sorgfältige Bäder, strenge Isolierung und Unterbringung in Lüftungsstationen gelang es, 70% der Rekonvaleszenten von ihren Streptokokken zu befreien. Bei gesunden Streptokokkenträgern war es möglich, *innerhalb 14 Tagen im Rachen Streptokokkenfreiheit zu erzielen*.

In einzelnen Fällen halten sich die Streptokokken im Rachen von Rekonvaleszenten außerordentlich lange. Bei diesen Individuen empfiehlt es sich, die haftengebliebenen Streptokokken auf ihre Toxinbildungsfähigkeit zu untersuchen. Ist man gezwungen, nach Ablauf der 6. Woche Rekonvaleszenten zu entlassen, die in ihrem Rachen noch Streptokokken beherbergen, so sollen vorbeugende Maßnahmen in den Familien — Isolierung und aktive Immunisierung der empfänglichen Angehörigen — vorgenommen werden. Eine Beeinflussung der Streptokokken im Rachen durch Rivanol, Antivirus oder Heilserum war nicht möglich.

Die weitgehenden Folgerungen, welche FRIEDEMANN und DEICHER aus der bakteriologischen Kontrolle des Rachens bei Rekonvaleszenten für den Entlassungstermin gezogen haben, wurden nicht allgemein anerkannt. Auch die Ergebnisse ihrer Rachenuntersuchungen — sie fanden bekanntlich noch nach 6 Wochen in nahezu 100% hämolytische Streptokokken — sind nicht unwidersprochen geblieben.

So sahen KOROBKOWA und MITIN bei 118 Rekonvaleszenten im Rachensekret in der 3. Woche in 55%, in der 4. Woche in 42%, in der 5. Woche und später in 38% hämolysierende Streptokokken; bei den übrigen Fällen — mit Ausnahme von 7 — waren grünwachsende Streptokokken nachweisbar. Bei dem Pflegepersonal der Scharlachabteilungen wurden in 50% aus dem Rachen hämolysierende Streptokokken gezüchtet.

SELIGMANN erwähnt, daß von 59 Kranken, in deren Nase und Rachen 3 mal hämolysierende Streptokokken nicht mehr nachweisbar waren, 81,1% die Streptokokken vor Ablauf der 6. Woche verloren hatten. Er hält die *bakteriologische Untersuchung der Nase*

für unerlässlich, da die Nase fast ebenso häufig wie der Rachen hämolytische Streptokokken beherbergt. Bei den 59 Rekonvaleszenten, die sich 3mal als frei von Streptokokken erwiesen hatten, wurden Heimkehrfälle nicht beobachtet, doch schützen nach seiner Ansicht selbst 4mal negative bakteriologische Ergebnisse in Nase und Rachen nicht vor erneutem positiven Befund und vor der Möglichkeit, die Krankheit zu übertragen. 6 Heimkehrfälle traten in den Familien von Rekonvaleszenten auf, von denen 4 mit positivem und je einer nach einem einmaligen bzw. zweimaligen negativen Befund entlassen waren.

SELIGMANN teilt als Ergebnis der Berliner Sammelforschung mit, daß von 1149 mit 3mal negativem Streptokokkenbefund entlassenen Rekonvaleszenten 31 (= 2,7%) zu Heimkehrfällen Veranlassung gaben; bei 1613 positiv entlassenen Rekonvaleszenten war das 16mal (= 1%) der Fall.

SELIGMANN steht den praktischen Maßnahmen, die aus dem Ergebnis der Rachenuntersuchung abgeleitet worden sind, sehr skeptisch gegenüber; unter Berücksichtigung der relativ geringen Infektiosität des Scharlachs — nach seinen Erfahrungen treten Erkrankungen in Familien in 86% vereinzelt auf — ist die absolute Zahl der Heimkehrfälle gering.

Auch REDLICH hält es für verfrüht, die bisher geltenden Isolierungsmaßnahmen zu ändern. ELKELES lehnt die allgemeine Auffassung ab, daß hämolytische Streptokokken im Beginn und auf der Höhe des Scharlachs stets in großer Zahl nachzuweisen seien.

Unter 83 Patienten im Beginn des Scharlachs waren völlig frei 6, zweifelhaft 2, fast frei 5, schwach positiv 14, mäßig bis stark positiv 54 (etwa 67%).

Er hält es weiter für falsch, die Patienten zu einer Zeit zu entlassen, in der noch Komplikationen oder Rückfälle eintreten können, durch welche die Verbreitungsgefahr erhöht wird; ebenso sollten Frührekonvaleszenten nicht den Anstrengungen und klimatischen Gefahren des Transportes vor Ablauf der 6. Woche ausgesetzt werden.

Zum Zwecke der experimentellen Prüfung der sogenannten „Beladungstheorie“ untersuchte ELKELES den Verbleib der von den Kranken ausgeatmeten Streptokokken und verfolgte die Übertragung auf fremde Personen. ELKELES glaubt, daß die in die Zimmerluft gelangenden Streptokokken sich mit dem Staub sedimentieren, dort ihr Hämolysevermögen einbüßen und schnell zugrunde gehen. In der Zimmerluft waren immer hämolytische Streptokokken nachweisbar, der Gehalt war aber schwankend. Zum Studium der Übertragung hämolytischer Streptokokken auf fremde Personen wurde das Pflegepersonal von Scharlachstationen untersucht und zum Vergleich Rachenuntersuchungen von Pflegepersonal anderer Stationen herangezogen. Die Prozentzahlen von Streptokokkenträgern auf Scharlachabteilungen waren nicht höher als auf den anderen.

Heimkehrfälle gehen, wie ELKELES meint, nicht nur von Patienten aus, deren Rachen bei der Entlassung noch nicht frei von Streptokokken ist; von 7 bakteriologisch kontrollierten Heimkehrfällen kamen 3 in Familien solcher Rekonvaleszenten vor, bei denen 3mal ein negativer Streptokokkenbefund im Rachen festgestellt war; vier hatten bei der Entlassung nur eine geringe Zahl von Streptokokken in ihrem Rachen. Der Gehalt des Rachens an hämolytischen Streptokokken ist sicherlich nicht allein für das Auftreten von Heimkehrfällen verantwortlich zu machen, ebenso wichtig ist der Streptokokkenbefund in Nase, Ohr und Schuppen der Haut.

ELKELES lehnt auf Grund seiner bakteriologischen Untersuchungsergebnisse die Notwendigkeit von Lüftungsstationen ab. Eine sorgfältige klinische Untersuchung und die Kontrolle über das Fortbestehen von Komplikationen seien für die Beurteilung der Infektiosität der Scharlachrekonvaleszenten viel wesentlicher.

KLINGBERG führte die FRIEDEMANNschen Vorschläge an 184 Fällen durch; er beobachtete 6 Heimkehrfälle; 4 davon bei Rekonvaleszenten, die 3mal negativ gewesen waren, 2 von solchen mit positivem Streptokokkenbefund bei der Entlassung.

HAPPE und THIELE halten die Abhängigkeit der Aufhebung der Isolierung von Streptokokkenbefunden für unzulässig. Von 154 Kindern, die mit 3mal negativem Streptokokkenbefund entlassen waren, verursachten 2,6% Heimkehrfälle (4 Erkrankungen); 385 Kinder wurden entlassen, obwohl die 3 letzten Untersuchungen der Nasen- und Rachenabstriche auf Streptokokken positiv ausgefallen waren. Bei 2% davon (8mal) traten Heimkehrfälle auf

Auch viele andere Autoren lassen die Anwesenheit hämolytischer Streptokokken im Rachen nicht als Kriterium der Scharlachinfektiosität gelten.

LINDEN fand bei Scharlacherkrankungen in Schulklassen im Rachen der benachbarten gesunden Kinder kein gehäuftes Auftreten von Streptokokken. Auch HAPPE stellte fest, daß ein kürzerer oder längerer Kontakt mit Kindern im Inkubationsstadium die Zahl der positiven Streptokokkenbefunde im Rachen bei der Umgebung der erkrankten Kinder nicht erheblich vergrößerte.

BÜRGERS machte darauf aufmerksam, daß die Streptokokken während der Rekonvaleszenz zwar von der Oberfläche der Tonsillen verschwinden, daß sie in der Tiefe der Krypten aber weiter vegetieren, ohne an der Oberfläche nachweisbar zu sein. Er betont auch die aus anatomischen Untersuchungen bekannte Tatsache, daß viele Individuen mit Tonsillitis Streptokokken im Innern der Tonsillen beherbergen. Diese Erfahrungen machen es wahrscheinlich, daß die Streptokokken, auch wenn die Abstriche 3 mal negativ gewesen waren, an die Oberfläche kommen und zu Neuansteckungen führen können.

Die besonderen Eigenschaften, vor allem das Toxinbildungsvermögen der im Rachen von Scharlachrekonvaleszenten nachweisbaren Streptokokken, sind, wie schon näher mitgeteilt wurde, von einer Reihe von Autoren genauer untersucht worden; bei diesen Untersuchungen versuchte man festzustellen, *wie lange* Zeit nach der Genesung stark toxinbildende Streptokokken isoliert werden und wie lange die Träger dieser Streptokokken als Quelle für neue Scharlachinfektionen in Betracht kommen können.

So prüften KIRKBRIDE und WHEELER 8 Stämme, die 30 Tage bis 6 Monate nach Beginn der Erkrankung gezüchtet waren; 5 dieser Stämme, zwischen dem 40. Krankheitstag und dem 6. Monat isoliert, bildeten starke Toxine, welche von Scharlachimmenserum neutralisiert wurden; 3 Stämme waren schwache Toxinbildner, ihre Toxine wurden nicht völlig neutralisiert. Zwei der Rekonvaleszenten, welche stark toxische Streptokokken im Rachen beherbergten, konnten einwandfrei als Ansteckungsquelle ermittelt werden.

Exakte Untersuchungen über den Charakter von Streptokokken im Rachen von Rekonvaleszenten liegen von NICHOLLS vor; sie fand bei 40 Scharlachrekonvaleszenten 3 Wochen nach der Genesung, zuweilen auch noch nach 4—5 Wochen, reichlich toxinbildende hämolytische Streptokokken.

Auch WELIKANOFF untersuchte bei Scharlachrekonvaleszenten Nase und Rachen auf die Anwesenheit von hämolysierenden Streptokokken und prüfte die gezüchteten Stämme auf ihr Toxinbildungsvermögen. Die Bouillonkulturfiltrate von 34 Stämmen ergaben in der überwiegenden Mehrzahl eine positive Dick-Reaktion; dasselbe war bei Kulturfiltraten solcher Stämme der Fall, die durch Exposition von Blutagarplatten aus der Luft eines Krankensaals der Scharlachabteilung gezüchtet wurden. WELIKANOFF weist ebenfalls auf die Wichtigkeit hin, nicht nur den Rachen, sondern auch die *Nase* einer bakteriologischen Kontrolle zu unterziehen.

KANEYSKAJA fand in den Rachensekretkulturen von 440 Rekonvaleszenten zwischen dem 30. und 40. Krankheitstag in 63,86% hämolytische, in 28,64% grüne Streptokokken; bei einer weiteren Gruppe von 60 Rekonvaleszenten zwischen dem 41. und 75. Krankheitstag ergaben die Kulturen in 55% hämolytische und in 40% grüne Streptokokken. Durch Behandlung mit antitoxischem Scharlachserum war ein schnelleres Verschwinden der Streptokokken nicht erreicht worden, wie aus Vergleichen mit sero-therapeutisch unbehandelten Patienten hervorging.

BARDACH dagegen betont, daß es ihm möglich war, durch Instillation von Scharlachstreptokokkenantivirus mit Rivanol die Streptokokken im Rachen von Scharlachrekonvaleszenten zu beeinflussen. Während der 5. Woche stellte er bei behandelten Fällen in 23% hämolysierende Streptokokken fest im Gegensatz zu 52% bei unbehandelten. Wurde vom 30. Krankheitstag ab neben der Antivirusbehandlung statt einer Rivanollösung 1 : 1000 eine solche 1 : 100 verwandt, so ließen sich während der 7. Woche nur noch in 10% Streptokokken im Rachen nachweisen. BARDACH meint, daß diese Methode mit großem Vorteil anstelle der Lüftungsstation angewendet werden könne.

Durch diese Beobachtungen wird erneut bewiesen, daß zahlreiche Scharlachrekonvaleszenten eine lange Zeit hindurch toxinbildende Streptokokken in ihrem

Rachen beherbergen, und daß durch den Kontakt mit solchen Rekonvaleszenten Neuinfektionen von Scharlach entstehen können.

Daß in der *Umgebung von Scharlachkranken* häufig *Anginen* beobachtet werden, welche auf Streptokokken mit starkem Toxinbildungsvermögen zurückzuführen sind, haben, wie bereits mitgeteilt, DOCHEZ und STEVENS, NICHOLLS und v. BORMANN hervorgehoben. Im Hinblick auf die Infektionsgefahr, die von solchen Individuen ausgeht, und wegen der Schwierigkeit, die Streptokokken im Rachen zum Verschwinden zu bringen, sieht v. BORMANN die einzig wirksame Bekämpfungsmöglichkeit des Scharlachs in einer weitgehenden Durchführung der aktiven Immunisierung.

Auch im Rachen *gesunder* Individuen in der *Umgebung Scharlachkranker* sind reichlich hämolysierende, toxinbildende Streptokokken gefunden worden. Man kann zu der Frage der Bedeutung des Haftenbleibens hämolysierender Streptokokken im Rachen von Scharlachrekonvaleszenten nicht Stellung nehmen, ohne die Tatsache zu berühren, daß auch bei Gesunden *in epidemiefreien Zeiten* sich häufig hämolysierende Streptokokken im Rachen nachweisen lassen.

Nach TUNNICLIFF und CROOKS wird die Entdeckung gesunder Streptokokkenträger durch die Methode des Oponinnachweises wesentlich erleichtert.

Die Angaben über die Prozentzahl von Gesunden, welche hämolytische Streptokokken in ihrem Rachen beherbergen, variieren erheblich.

R. O. NEUMANN fand unter 230 Rachenabstrichen nur 2%, RÜDIGER dagegen 51%, DÖRNBERGER 45%; VIDAL und BESANCON, auch HILBERT behaupten, daß hämolytische Streptokokken in jedem Rachen zu finden seien; PILOT und DAVIS konnten im Innern exstirpierter Tonsillen in 97%, A. WILLIAMS in 56% die in Frage stehenden Keime feststellen. REICHENMILLER fand nur bei 38 von 413 Gesunden (9%) im Rachen oder auf den Tonsillen hämolytische Streptokokken, bei entzündlichen Vorgängen in Hals, Rachen oder Nase in 26%. In der Umgebung Scharlachkranker waren die Befunde nicht anders.

Nach H. HERZBERG schwankten die positiven Befunde auf den verschiedenen Stationen und in den verschiedenen Monaten sehr (Düsseldorfer Kinderklinik). Der niedrigste Prozentsatz fand sich bei Säuglingen und betrug zwischen 4 und 28%; der höchste auf der Tuberkulosestation betrug zwischen 41 und 79%. LINDEN gelang bei gesunden Kindern in 30 bis 40% der Nachweis von hämolytischen Streptokokken im Rachen.

Aus diesen Befunden geht hervor, daß hämolytische Streptokokken zwar nicht bei jedem Individuum und nicht zu jeder Zeit als regelmäßige Bewohner des Rachens bzw. der Tonsillen anzutreffen sind; es besteht aber kein Zweifel, daß sie bei einer großen Anzahl gesunder Individuen gefunden werden können.

Diese Erfahrungstatsache ist deswegen von praktischer Wichtigkeit, weil nach amerikanischer Auffassung der Nachweis hämolytischer Streptokokken im Rachen scharlachempfindlicher Individuen als Maßstab für eine erhöhte Infektionsgefahr anzusehen ist. Es erhebt sich daher die Frage, ob man berechtigt ist, dementsprechend weitgehende Entschlüsse bezüglich aktiver Immunisierung, Absonderung usw. zu fassen.

Eingangs ist bereits berichtet worden, in welcher Weise G. und G. DICK die Streptokokkenbefunde bei Gesunden, die einer Scharlachinfektionsgefahr ausgesetzt sind, bewerten. Wir möchten dieser Ansicht nicht beipflichten, wenn es sich um zahlenmäßig wenige Keime handelt; da sich hämolytische Streptokokken, wie wir sahen, bei vielen Gesunden nachweisen lassen, so ist es nicht besonders auffällig, daß auch Individuen in der Umgebung von Scharlachkranken Streptokokken in Nase und Rachen beherbergen. Eine Berechtigung zu der Annahme, daß es sich um Scharlachstreptokokken handelt, liegt nach unserer Ansicht nicht

vor. Werden die Streptokokken dagegen in großer Zahl gefunden, so wird man hieraus im Hinblick auf die glänzenden Erfahrungen in Amerika die Berechtigung zu prophylaktischen Maßnahmen ableiten dürfen.

Die Beurteilung der aus Rachenabstrichen auf Blutagarplatten gezüchteten hämolytischen Streptokokken muß mit ganz besonderer Sorgfalt vorgenommen werden, wenn man von dem Ausfall der kulturellen Rachenuntersuchung weitgehende Maßnahmen in therapeutischer und prophylaktischer Hinsicht abhängig machen will. Es ist daher unumgänglich notwendig, daß man mit der *Methodik des Nachweises hämolytischer Streptokokken vertraut ist*; jeder, der sich etwas eingehender mit der Bakteriologie der Mundhöhle beschäftigt hat, weiß, daß der Nachweis von hämolytischen Streptokokken — gemeint sind Stämme von *Str. pyog. haemol.* — keineswegs so einfach und leicht ist, wie im allgemeinen angenommen wird.

So hat ELKELES mit Recht auf die großen Schwierigkeiten hingewiesen, denen man begegnet, wenn zu entscheiden ist, ob auf der Blutplatte wirkliche Hämolyse vorliegt. Die Ansicht von ELKELES, daß die Unterscheidung einer echten Hämolyse von einer vorgetäuschten große Erfahrungen erfordere und oft nur mit dem Mikroskop möglich sei, wird auch von uns bestätigt. Die von MANDELBAUM eingeführte mikroskopische Betrachtung der Kolonien und des Resorptionshofes ist ein unentbehrliches Hilfsmittel bei der Differenzierung der verschiedenen Streptokokkenarten, worauf auch von uns wiederholt hingewiesen worden ist¹.

Auch DOLD betont die Notwendigkeit einer exakten einheitlichen Methodik für den Nachweis hämolytischer Streptokokken. Er weist darauf hin, daß die hämolytische Reaktion von der Blutart, von der Konzentration und von der Art der Vorbehandlung des Blutes abhängig sei und schlägt als gemeinsame einheitliche Methode die Verwendung von 5%igem Hammelblutagar vor.

FAUVET bevorzugt Blutagarplatten mit Menschenblut, im Gegensatz zur SCHOTTMÜLLERSchen Klinik verwendet er aber nicht defibriniertes Blut.

Wie bereits mitgeteilt, wird den *Hautschuppen* für die Übertragung des Scharlachs eine entscheidende Bedeutung nicht mehr beigemessen. FRIEDEMANN und DEICHER lehnen sie als Infektionsquelle ab, da die bakteriologische Untersuchung unter 50 Fällen nur einmal den Nachweis von Streptokokken gestattete. Negative Streptokokkenbefunde an den Hautschuppen wurden auch von JUDALEWITSCH und seinen Mitarbeitern festgestellt. Im Gegensatz zu diesen Angaben stehen die Ergebnisse einer großen Anzahl anderer Forscher. KOROBIKOWA und MITIN züchteten aus den Hautschuppen von 63 Patienten in 37,5%, ISABOLINSKY und GITOVIC in 40% hämolytische Streptokokken. ELKELES untersuchte die Haut von 14 Kranken in verschiedenen Stadien vor und nach dem Bade und sah in 7 Fällen positive Befunde; 4mal waren die Streptokokken vor dem Bade, 3mal nach demselben, 4mal vor und nach dem Bade nachweisbar. KANEWSKAJA züchtete aus den Hautschuppen von 40 Scharlachkranken in 30 Fällen Streptokokken. Die Untersuchung wurde 3mal — im Beginn, auf der Höhe und beim Abklingen der Schuppung — vorgenommen; bei 7 Patienten gaben die drei Kulturen, bei 10 die beiden ersten, bei 2 die erste und dritte positive Resultate. Bei 6 erlaubte nur die erste Untersuchung, bei 2 nur die zweite, bei 3 nur die dritte den Nachweis von hämolytischen Streptokokken. Bei 5 wurden nur grünwachsende, bei weiteren 5 keine Streptokokken nachgewiesen.

Im Hinblick auf die epidemiologisch interessante Übertragung von Scharlach durch Gegenstände untersuchte FEJGIN Bücher, Hefte usw. und fand in den Büchern, besonders an den Ecken hämolytische, toxinbildende Streptokokken, mit deren Toxin eine positive DICK-Reaktion hervorgerufen werden konnte. BALMAIN ging der Frage nach, wie lange

¹ Vgl. LEHMANN, W.: D. Arch. klin. Med. 150, 127 (1926).

Scharlachstreptokokken an Büchern lebensfähig bleiben können; zu diesem Zwecke wurden Streptokokkenbouillonkulturen zum Teil ausgiebig, zum Teil in geringer Menge auf Bücher gespritzt; durch kulturelle Untersuchung wurde festgestellt, bis zu welchem Zeitpunkt sich Keime nachweisen ließen; nach 6 Tagen waren sie zahlenmäßig geringer, vom 12. Tag ab nicht mehr nachweisbar; bei sehr starker Infektion konnten bis zum 18., manchmal sogar bis zum 28. Tage Streptokokken isoliert werden.

Derartige Untersuchungen über die Lebensfähigkeit der Streptokokken sind von großer Wichtigkeit. BÜRGER teilt mit, daß er getrocknete Streptokokken über 1 $\frac{1}{4}$ Jahr lang voll lebensfähig und virulent bleiben sah. ELKELES meint, wie bereits erwähnt, daß die aus der Zimmerluft in Krankensälen sedimentierten Streptokokken im Zimmerstaub sehr bald zugrunde gehen.

COSTE fand Streptokokken in der Luft von Krankenzimmern, besonders in den unteren Schichten, in großen Mengen. Sie waren aber — wenn auch in geringerer Anzahl — auch in Räumen vorhanden, die mit Scharlachkranken in keiner direkten Verbindung standen.

Nach von JETTNER blieben auf Tampons angetrocknete Scharlachstreptokokken bis über ein halbes Jahr lang am Leben. Aus Staub, der von solchen Tampons abgekratzt wurde, waren — im Gegensatz zu den bei trockener Aufbewahrung schon nach wenigen Wochen abgestorbenen grünen Streptokokken — virulente hämolytische Streptokokken züchtbar. Die angetrockneten Stämme zeigten kulturell anfangs eine leichte Wachstumsverzögerung, die aber nach 48stündiger Bebrütung nicht mehr zu beobachten war. In Virulenzversuchen nach RUGE und PHILIPP erwiesen sich getrocknete Scharlachstreptokokken auch nach einem halben Jahr als vollvirulent; auch die Toxinbildung wurde durch das lange Trocknen nicht beeinflusst.

Auf Watte angetrocknete Scharlachstreptokokken wurden selbst durch tagelanges Einwirken von Sonnenstrahlen nicht abgetötet.

Durch den Speichel eines Gesunden konnten hämolytische Scharlachstreptokokken *künstlich vergrünt* werden; solche umgewandelten Formen waren entsprechend anderen grünen Formen wenige Tage nach der Antrocknung auf Tampons abgestorben.

Diese Versuchsergebnisse werfen ein Licht auf die Langlebigkeit der Scharlachstreptokokken in der Außenwelt und auf die Möglichkeit, daß trockenes, staubhaltiges Material für die Übertragung von Bedeutung sein kann.

Mit der *Variabilität* der Scharlachstreptokokken befaßte sich DEICHER. Er nahm an, daß es neben den virulenten hämolytischen avirulent gewordene, grüne Streptokokken gibt, welche ihre pathogenen Eigenschaften wieder gewinnen können. Er hatte Gelegenheit, folgende Beobachtung zu machen:

Ein Kind, das an Scharlach erkrankt und nach 6wöchentlicher Krankenhausbehandlung zur Entlassung gekommen war, hatte zu Hause eine Schwester infiziert; als es 14 Tage nach der Entlassung untersucht wurde, fanden sich im Rachen nur grüne, atoxische Streptokokken. Nach Injektion dieser grünen Streptokokken in die Bauchhöhle einer Maus wurden hämolytische aus dem Peritonealraum gezüchtet, welche Scharlachtoxin bildeten.

Um dem Einwand zu begegnen, daß diese Stämme bereits im Körper der Maus vorhanden waren, wurden Umwandlungsversuche *in vitro* an Einzellkulturen unter Einwirkung von Acridinfarbstoffen vorgenommen. Auch bei diesen Versuchen gelang die Umwandlung toxischer, hämolytischer Scharlachstreptokokken in atoxische, anhämolysierende und die Rückverwandlung in die Ausgangsstämme.

Andere grüne Stämme, die nicht von einer Scharlachkultur gewonnen waren, konnten nicht in Scharlachstreptokokken übergeführt werden.

DEICHER schlägt die Bezeichnung „Pseudoscharlachstreptokokken“ für die grünen, atoxischen Formen vor.

TOBLER und seine Mitarbeiter halten die grünen und hämolytischen Formen von Streptokokken, die sie bei Scharlachfällen nachweisen konnten, für verschiedene Erscheinungstypen der gleichen Art, die von äußeren Bedingungen abhängen.

Nach CLAUBERG besaßen von 51 bei Scharlachpatienten gezüchteten hämolytischen Streptokokkenstämmen mit verschiedenen Graden der Hämolysefähigkeit nur 18

konstante Werte; bei den übrigen 33 Stämmen war die Hämolsinbildung veränderlich und im allgemeinen unabhängig von der Wahl des Nährbodens. Besonders hervorgehoben wird das Auftreten hämolysierender Formen bei anhämolysierenden Stämmen.

WORONINA weist darauf hin, daß mit Fortschreiten der Rekonvaleszenz immer mehr anhämolysische Streptokokken anstelle der hämolysischen nachweisbar werden. Es gelang ihm *in vitro* die Umwandlung hämolysischer in grünwachsende Scharlachstreptokokken.

KASARNOVSKAJA und KANEWSKAJA sahen durch Züchtung in Rekonvaleszenten und Immunsereum hämolysierende Scharlachstreptokokken unter Verlust von Virulenz und Toxinbildungsvermögen in grünwachsende Formen umschlagen. Die Rückverwandlung wird als sehr schwierig bezeichnet.

Die Veränderlichkeit der Hämolyse der Scharlachstreptokokken wurde auch von GROENEWALD einer eingehenden Untersuchung unterzogen; es gelang ihm, hämolysierende Scharlachstreptokokken durch Einwirkung von filtriertem menschlichen Speichel zu grünem Wachstum zu bringen; das war aber nur bei Stämmen aus dem Rachen von Scharlachrekonvaleszenten, nicht bei Streptokokken von Patienten im akuten Stadium möglich; durch Scharlachrekonvaleszentserum konnte dagegen auch bei den zuletzt erwähnten Streptokokkenstämmen eine Änderung im Wachstum bewirkt werden. Auch antitoxische Scharlachsera und polyvalente Streptokokkenserum beeinflussten sowohl die Hämolsierungsfähigkeit als auch die Entwicklung virulenter Scharlachstreptokokken in der Weise, daß anstatt der Hämolyse ein grüner Farbstoff gebildet und das Wachstum bis zum völligen Stillstand gehemmt wurde. Human-, Pferde-, Hammelserum, Diphtherie-, Tetanus- und Meningokokkenserum bewirkten nur eine Hemmung des Wachstums, doch keine völlige Abtötung und keine Beeinflussung des Hämolsierungsvermögens. Durch Scharlachimmunsereum wurden Erysipelstreptokokken, durch Erysipelimmunsereum Scharlachstreptokokken abgetötet.

Nach unserer Ansicht ist die von GROENEWALD konstatierte bactericide Wirkung der von ihm verwandten, im Handel befindlichen Sera auf ihren Phenolgehalt zurückzuführen, da Sera ohne Phenolzusatz das Wachstum hämolysischer Streptokokken nicht hemmen. Auch FRIEDEMANN, DEICHER und TANNHAUSER lehnen die GROENEWALDSchen Resultate wegen der fehlerhaften Technik ab.

Den Einfluß von Milch auf das Wachstum von Scharlachstreptokokken studierte JONES; Zusatz von Milch, die durch BERKEFELD-Filter filtriert oder 20 Minuten lang auf 58 Grad erwärmt war, zu Blutagarkulturen bewirkte eine Hemmung der Scharlachstreptokokken. Betrug die zugesetzte Menge 1 : 20 oder 1 : 25, so war die Wachstumshemmung sehr ausgesprochen und es entwickelten sich nur wenige anhämolysische Kolonien. Die Beeinflussung des Wachstums war aber nur vorübergehend; nach Übertragung in andere Nährböden erlangten die Kolonien ihre ursprünglichen hämolysierenden Eigenschaften wieder.

Nach den Untersuchungen von TUNNICLIFF werden Scharlachstreptokokken durch Trocknen in der Weise beeinflusst, daß sie sich mit Hilfe des opsonischen Index nicht mehr als Scharlachstreptokokken identifizieren lassen; die spezifischen Eigenschaften kehrten auch durch Überimpfen nicht wieder zurück. Die Toxinbildungsfähigkeit der getrockneten Streptokokken war im Vergleich zu den unbehandelten Scharlachstreptokokken nicht beeinflusst.

Von einer Reihe von Autoren sind *filtrierbare Formen* der Scharlachstreptokokken beschrieben worden. So berichtet RAMSINE folgendes: wenn man das Filtrat von Scharlachstreptokokken mehrere Wochen bei einer Temperatur von 6—8 Grad stehen läßt, so bilden sich auf dem Boden weißliche Flocken, die aus einem gramnegativen Mycel bestehen, in welchem größere grampositive und kleinere gramnegative Körnchen eingelagert sind. Nach Ansicht von RAMSINE handelt es sich hier um Dauerformen von Streptokokken; bringt man diese Gebilde in einen Tierkörper, so entwickeln sich daraus Streptokokken (*Str. viridans* oder *Str. anhaemolyticus*).

Auch FRIEDEMANN und DEICHER bestätigen die Beobachtungen von RAMSINE über das Vorhandensein filtrierbarer Formen von Scharlachstreptokokken; es gelang ihnen, nach Übertragung steriler, toxischer Filtrate von Scharlachstreptokokken auf Tiere typische, toxinbildende Streptokokken aus dem Tierkörper wieder zu gewinnen. Die filtrierbare Form der Scharlachstreptokokken besitzt nach ihrer Ansicht für die Pathogenese des Scharlachs keine wesentliche Bedeutung.

RASCHKOWSKA fand bei vergleichenden Untersuchungen, daß unter 7 Scharlach-Rachenkulturen 5mal filtrierbare Streptokokken nachweisbar waren, während bei Filtraten von Kulturen alter Laboratoriums- und frischer Scharlachstämmen nur ganz vereinzelt filtrierbare Formen beobachtet wurden.

D. Schlußbetrachtungen über die Ätiologie.

Trotz ausgedehnter Forschungen der letzten Jahre ist in der Frage der Ätiologie und der Pathogenese des Scharlachs *keine einheitliche* Auffassung erzielt worden. Es bestehen vielmehr auch heute noch die verschiedensten Meinungen über den Scharlacherreger. Vor allem ist die ätiologische Bedeutung der Streptokokken in vieler Hinsicht umstritten. Man diskutiert hauptsächlich darüber, ob die Streptokokken allein für die Entstehung des Scharlachs verantwortlich zu machen seien oder von einem anderen Virus aktiviert werden, und ob neben der Gegenwart der Streptokokken noch andere, ihrem Wesen nach unbekanntere Vorbedingungen erfüllt sein müssen, damit die Scharlachstreptokokken ihre Wirkung entfalten können.

Im folgenden wird zunächst über die von verschiedenen Autoren gefundenen Erreger berichtet werden; dann soll unter Berücksichtigung der Auffassungen maßgebender Kliniker und Bakteriologen dazu Stellung genommen werden, wie weit die Annahme der Streptokokkenätiologie berechtigt erscheint.

I. Die italienischen Forscher DI CRISTINA, CARONIA, SINDONI und ihre Mitarbeiter sehen als Scharlacherreger ein *filtrierbares anaerobes Virus* an. Die spezifische Bedeutung dieses Erregers wird aus nachstehenden Beobachtungen gefolgert:

1. In Ausstrichen von Milz und Knochenmark Scharlachkranker ließen sich kleine, ovale, mit den Polen oder den Breitseiten aneinander gelagerte Diplokokken nachweisen.

2. Aus Blut, Liquor, Urin, Filtrat von Nasen-Rachensekret und aus Schuppenfiltrat von Scharlachpatienten im akuten Stadium waren bei anaerober Kultur in besonderen Nährböden die eben beschriebenen Kokken zu *züchten*. In der Rekonvaleszenz gelang der kulturelle Nachweis nicht mehr. Kontrollkulturen mit dem Blut gesunder Individuen blieben steril.

3. Die Weiterzüchtung der kleinen Diplokokken machte keine Schwierigkeiten; die Mehrzahl war in den Kulturen invisibel.

4. Die Keime konnten zuerst im Tierversuch näher differenziert werden.

5. Die Spezifität der Erreger wurde auch durch serologische Reaktionen gestützt; die Diplokokken wurden durch das Serum von Scharlachkranken und Versuchstieren in hohen Verdünnungen agglutiniert; Komplementbindungsversuche mit einem Antigen aus Scharlachkulturen fielen positiv aus.

6. Durch Intracutaninjektionen einer Vaccine wurden bei Scharlachempfindlichen Reaktionen hervorgerufen, die in Rötung und Infiltration bestanden; bei Scharlachimmunen fiel die Reaktion negativ aus.

7. Aktive Immunisierungen mit Vaccinen boten eine ausgezeichnete Schutzwirkung gegen Scharlach.

8. Durch die Übertragung auf geschwächte Individuen war die experimentelle Erzeugung eines leichten Impfscharlachs möglich.

Bei den Nachprüfungen, die in verschiedenen Ländern vorgenommen wurden, haben die Angaben der italienischen Forscher nicht bestätigt werden können (BÜRGER, S. MEYER, SZIRMAI und JACBOVICUS u. v. a.). Wichtig für die Bewertung der oben geschilderten Befunde ist zu wissen, daß sich auch in unimpften Nährböden (NOGUCHI-TAROZZI) gelegentlich Gebilde nachweisen lassen, die große Ähnlichkeit mit den als spezifisch angesehenen Diplokokken haben und vermutlich durch Zersetzung der in den Nährböden enthaltenen

Organstückchen hervorgerufen werden. ZLATOGOROFF behauptet allerdings, daß man diese unspezifischen Gebilde von den echten Diplokokken unterscheiden könne.

II. ZLATOGOROFF ist der Ansicht, daß die Streptokokken für die Entstehung des Scharlachs notwendig seien, daß aber noch ein zweiter Faktor hinzukommen müsse, um die Streptokokken zu aktivieren bzw. um den Organismus empfänglich zu machen. Dieser Faktor besteht, wie Z. glaubt, in der *Symbiose der Streptokokken mit einem filtrierbaren Virus*.

Das Virus ließ sich darstellen, wenn die Filtrate aus Scharlachmaterial (Rachensekret, Zungenbelag) in Citratbouillon mit Zusatz von Ascites und frischen Leber- und Nierenstückchen von Kaninchen bebrütet wurden. In derartigen Kulturen konnten 2 Arten von Körperchen nachgewiesen werden: 1. Diplokokken oder stäbchenartige Gebilde von 0,1—0,15 μ ; 2. kleine, von autolytischen Prozessen herrührende Gebilde.

Die ersteren werden von ZLATOGOROFF als die tatsächlichen Erreger angesehen. Dieselben Körperchen ließen sich unter anaeroben Bedingungen auch aus dem Blut von Scharlachkranken und aus dem Organismus von Tieren, die mit Filtraten oder flüssigen Kulturen infiziert waren, züchten.

Es gelang ZLATOGOROFF angeblich, bei Kaninchen und Affen mit Originalpassagekulturen scharlachähnliche Erkrankungen hervorzurufen.

Bei Scharlachpatienten verursachte die Injektion des Filtrates in 43% der Fälle eine positive Reaktion, vornehmlich bei Individuen mit positiver DICK-Reaktion, häufig aber auch bei solchen mit negativer. Bei 6 von 112 Kindern trat 48 Stunden nach der subcutanen Injektion des Filtrates eine ausgesprochene Hyperämie des Rachens und bei einem Kinde Angina sowie ein Scharlachexanthem in Erscheinung.

Wurden die Filtrate auf 58—60 Grad erhitzt, so gelangen die Übertragungen nicht mehr. Durch Schütteln und Filtrieren von Scharlachstreptokokkenkulturen, die frisch vom Patienten gewonnen waren, gelang es, den nach Ansicht von ZLATOGOROFF spezifischen Erreger von den Streptokokken zu trennen. Mit dem auf diese Weise isolierten Virus ließen sich neue Infektionen hervorrufen; dagegen soll das mit den Streptokokkenkulturen nicht mehr der Fall gewesen sein.

Eine eingehende Darstellung der Forschungsergebnisse von ZLATOGOROFF findet sich in seinem Vortrag auf dem Königsberger Scharlachkongreß und in einer zusammenfassenden deutschen Arbeit im Zentralblatt für Bakteriologie¹.

III. HERZBERG konnte bei Scharlachkranken aus dem Rachen in 100% einen bisher unbekanntes, 0,4—0,5 μ großen *gramnegativen Coccus* isolieren, der dem *Staphylococcus parvulus* (VEILLON und ZUBER) und dem *Micrococcus alcalescens gazogenes anaerobius* (LEWKOWICZ) nahestehen soll; in Rachenabstrichen von Individuen mit anderen Erkrankungen und von Gesunden war der Keim in etwa 30% der Fälle zu finden.

Bouillonkulturfiltrate (ALDERSHOFF-Brühe) dieses Mikroorganismus sollen entzündungserregende Substanzen enthalten, die bei intracutaner Injektion bis zu einer Verdünnung von 1 : 1000 wirksam und durch Scharlachrekonvaleszentenserum neutralisierbar sind. Im Serum von Scharlachpatienten sollen bereits am 2. Exanthemtag Agglutinine für diesen Keim vorhanden sein.

Scharlachsera agglutinierten Syzygiokokken in einer Verdünnung von 1 : 100, in 50% der Fälle bei 1 : 200, selten auch bei 1 : 400. Normalsera und Sera von Patienten mit anderen Krankheiten reagierten gewöhnlich bei 1 : 50 negativ und nur selten schwach positiv.

Wenn man von den nach der Injektion von Syzygiokokkenfiltraten bei Scharlachkranken aufgetretenen Reaktionen eine Kurve anlegt, so ergibt sich nach HERZBERG eine

¹ Zbl. Bakt., Abt. I, Orig., 113, 97 (1929).

Häufung positiver Reaktionen an bestimmten Krankheitstagen, und zwar am 5., 12., 18.—20., 27. und 34. Tag. Eine ähnliche Kurve erhält man, wenn die Scharlachkomplika­tionen in ihrer Abhängigkeit vom Krankheitstag zusammengestellt werden; auch die Komplikationen treten gehäuft am 8., 12., 18.—20., 27. und 35. Tag in Erscheinung. Der in der zweiten Kurve zum Ausdruck kommende Phasenverlauf des Scharlachs spiegelt sich also in der Kurve der positiven Intracutanreaktionen wieder. Die Filtrate von Streptokokken ergeben bei intracutaner Injektion keineswegs eine ähnlich geartete Häufung positiver Reaktionen wie es mit den Syzygiokokkenfiltraten der Fall zu sein scheint.

Nach Ansicht von HERZBERG ist der von ihm beschriebene Keim aktiv bei der Pathogenese des Scharlachs beteiligt und ruft möglicherweise gemeinsam mit dem Str. pyog. haemol. scarlatinae Scharlach hervor. HERZBERG schlägt die Bezeichnung „*Syzygiococcus scarlatinae*“ vor.

Untersuchungen von anderer Seite über die Befunde von HERZBERG liegen bisher nicht vor. FRIEDBERGER kritisiert mit Recht, daß die Toxine dieses Keimes, die kaum mit den aus hämolytischen Streptokokken gewonnenen Toxinen identisch sein dürften, nicht auf ihre Reaktionsfähigkeit an gesunden Individuen geprüft worden sind, und daß die auslöschende Wirkung von Immunserum bei Scharlachfällen nicht untersucht wurde.

IV. MANDELBAUM isolierte aus Nasen- und Rachensekret von Scharlachpatienten in etwa 4% der Fälle ein dem echten Diphtheriebacillus gleichendes Stäbchen, das sich von ihm durch das Wachstum auf Weidekuhserumplatten unterschied.

Im Gegensatz zu Pseudodiphtheriebacillen, die auf Weidekuhserumplatten weiße Kolonien bilden, wachsen die beiden eben genannten Mikroorganismen gelb; die von Scharlachpatienten gezüchteten Stämme lassen aber nach 3- bis 4-tägigem Aufenthalt bei 37 Grad im Brutschrank, bei Zimmertemperatur oder im Eisschrank im hängenden Tropfen eigentümliche, lichtbrechende Myelinge­bil­de und Cholesterinkristalle erkennen, welche bei Diphtheriebacillen niemals zu beobachten sind.

Die myelinbildende Abart hängt nach Ansicht von MANDELBAUM mit der Ätiologie des Scharlachs zusammen und wird von ihm als *Coryne-Bacterium scarlatinae* bezeichnet. Diese Annahme basiert auf der Beobachtung, daß überall da, wo die Keime zu finden waren, Neuinfektionen von Scharlach in Erscheinung traten. Bei den Individuen, die sich von derartigen Bacillenträgern mit Scharlach infiziert hatten, waren während der Erkrankung im Gegensatz zu den infizierenden Personen in Nase und Rachen Scharlachbacillen nicht nachweisbar. Bei einer gesunden Versuchsperson konnte ein typischer Scharlach hervorgerufen werden durch Übertragung von Nasensekret eines Kindes, das zwar nicht an Scharlach erkrankt war, aber auf Grund des bakteriologischen Nachweises von Scharlachbacillen in der Nase als Scharlachvirus­träger angesprochen wurde.

Die Scharlachbacillen fanden sich meistens bei Personen, die klinisch an einem blutigen Schnupfen oder an einer Angina litten oder ein diphtherieähnliches Krankheitsbild boten, fehlten aber während der typischen Scharlacherkrankung. Ihr Verschwinden wird von MANDELBAUM in folgender Weise erklärt:

Die Infektion mit Scharlachbacillen schafft im Organismus besondere Bedingungen, die zu einer starken Vermehrung von Streptokokken führen; sind letztere wenig virulent, so kommt es als Folge der Scharlachinfektion lediglich zu Angina, blutigem Schnupfen oder diphtherieähnlichen Erscheinungen. Verhalten sich die Streptokokken jedoch virulent, so kann es zu einem klassischen Scharlach mit Exanthem kommen, welches durch Streptokokkentoxine hervorgerufen wird. Die Reaktion des Körpers auf die Sekundärinfektion mit Streptokokken steigert die natürlichen Abwehrkräfte des Organismus, so daß der an

und für sich sehr empfindliche Scharlachbacillus in seiner Entwicklung gehemmt oder in eine apathogene Form umgewandelt, schließlich ganz vernichtet wird. An Stelle der Scharlachbacilleninfektion ist dann eine Streptokokkenerkrankung bzw. eine Intoxikation durch das Streptokokkentoxin getreten.

Bei manchen Individuen werden die Scharlachbacillen trotz der Sekundärinfektion mit Streptokokken nicht verdrängt. Solche Individuen bleiben ansteckungsfähig und können eine Infektionsquelle für Heimkehrfälle werden, wenn die Scharlachbacillen auch während der Rekonvaleszenz nicht verschwunden sind.

Mandelbaum glaubt, der Scharlach entstehe dadurch, daß die Scharlachbacillen die Streptokokken aktivieren, welche ihrerseits die Erscheinungen des Scharlachs hervorrufen.

Differenzierungsversuche der Scharlachbacillen mit Weidekuhserumplatten führten zu folgenden Beobachtungen. Gegen Ende des Herbstes und Anfang des Winters ändert sich die Zusammensetzung der Sera der Weidekühe. Sie enthalten noch in reichlicher Menge den gelben Farbstoff, so daß die gelbe Farbe der Serumplatten nicht verändert wird; der echte Diphtheriebacillus wächst noch immer gelb, der Scharlachbacillus aber weiß. Da die Zusammensetzung der Lipoideiweiße im Serum ebenfalls eine andere geworden ist, bilden die Scharlachbacillen nur noch wenig Myelintropfen, dagegen sehr reichlich Cholesterinkristalle. Die Änderung des Serums beim lebenden Tier läßt sich künstlich nachahmen, wenn man von Weidekühen im Sommer Serum entnimmt, es bei 56 Grad keimfrei macht, dann 3—4 Monate im Eisschrank beläßt und danach in der üblichen Weise zu LÖFFLER-Platten verarbeitet; die Platten sind dann nicht mehr gelb, sondern grau-weiß; die Diphtheriebacillen wachsen aber gelb, die Scharlachbacillen weiß.

In Weidekuhserum-Bouillon (zu gleichen Teilen) rufen Diphtheriebacillen eine gleichmäßige Trübung und einen geringen, grauweißen Bodensatz hervor; die Scharlachbacillen wachsen in dicken, den Wänden des Reagensröhrchens anhaftenden Flocken; der Bodensatz ist voluminös und ausgesprochen gelb.

Auf Weidenkuhserum-Traubenzuckeragarplatten zeigen die Kolonien von Diphtheriebacillen und Scharlachbacillen ein verschiedenes mikroskopisches Bild.

Bei Erwachsenen findet man im Gegensatz zu den Befunden bei Kindern häufig in Umwandlung begriffene Scharlachbacillen, die auf der Weidekuhserumplatte in größeren höckerigen Kolonien wachsen, in Weidekuhserum-Bouillon große Fetzen bilden und mikroskopisch große Myelingeilde zeigen, wie sie bei echten Scharlachbacillen niemals in Erscheinung treten.

Eine dritte pathogene Art besteht aus großen, schlanken, leicht gebogenen, oft fadenförmigen Stäbchen mit deutlichem Polkörperchen, die auf Weidekuhserumplatten ebenfalls gelb wachsen und bei mikroskopischer Betrachtung feine, hellglänzende, gelbgefärbte, strukturlose Kügelchen erkennen lassen. Sie sind für den Menschen sehr pathogen, stark kontagiös und verursachen Anginen, bei denen die befallenen Individuen einen schwerkranken Eindruck machen; die Tonsillen sind gerötet, geschwollen und mit einem feinen, porzellanartigen, schimmernden Belag überzogen.

HIRSCH beobachtete verschiedene Scharlachepidemien, die von einem Träger der von MANDELBAUM beschriebenen Scharlachbacillen ausgegangen waren. Die ätiologische Bedeutung der MANDELBAUMSchen Scharlachbacillen wird auch durch die Beobachtung gestützt, daß in einer Krankenhausabteilung Neuerkrankungen an Scharlach aufhörten, nachdem bei einem Bacillenträger, von dem anscheinend die Erkrankungen ihren Ausgang genommen hatten, die Bacillen verschwunden waren.

Auch aus der MANDELBAUMSchen Auffassung geht hervor, daß nicht der geringste Zweifel an den innigen Beziehungen zwischen Streptokokken und Scharlach oder — wie sich SCHOTTMÜLLER ausdrückt — an der kategorischen Bedeutung der Streptokokken für die Pathogenese des Scharlachs besteht.

V. Die Anhänger der *Streptokokkenätiologie* des Scharlachs fassen, wie schon hervorgehoben, die Erkrankung als eine Infektion durch den Streptococcus scarlatinae auf, die örtlich auf den lymphatischen Rachenring beschränkt ist und von hier aus zu einer Toxinüberschwemmung des Organismus mit charakteristischen Symptomen führt; die durch den lymphatischen Apparat geschaffene

Barriere kann aber durchbrochen werden, wodurch es zu den bakteriellen Komplikationen der zweiten Krankheitsperiode kommt.

Für die Richtigkeit der Annahme von Beziehungen zwischen Scharlach und Streptokokken lassen sich folgende Tatsachen anführen:

1. Bei akuten Fällen von Scharlach sind fast ausnahmslos hämolysierende Streptokokken im Rachen festzustellen.

2. Die toxinhaltigen Filtrate von Scharlachstreptokokkenkulturen erzeugen bei intracutaner Injektion eine Reaktion, die Schlüsse über die Scharlachempfindlichkeit zuläßt.

3. Die Injektionen großer Mengen von Kulturfiltraten rufen fast alle Symptome des Scharlachs hervor; das auf diese Weise künstlich erzeugte Exanthem läßt sich durch Scharlachrekonvaleszentenserum auslöschen.

4. Die Immunisierung von Pferden mit den Giften der aus Scharlachfällen gezüchteten Streptokokken führt zur Gewinnung eines Serums, das über eine eklatante Heilwirkung verfügt und die Fähigkeit besitzt, das Auslöschphänomen nach SCHULTZ-CHARLTON hervorzurufen.

5. Die aktive Immunisierung mit Scharlachstreptokokkentoxin bewirkt eine Immunität gegen Scharlach.

6. Durch Reinkulturen von Scharlachstreptokokken läßt sich experimentell beim Menschen typischer Scharlach erzeugen.

G. und G. DICK gelang es, wie bereits erwähnt, durch Bepinseln der Tonsillen mit Bouillonkulturen von Scharlachstreptokokken bei 2 Individuen nach einer Inkubationszeit von 48 Stunden einen typischen, wenn auch leichten Scharlach hervorzurufen. Die Versuche wurden von NICOLLE, CONSEIL und DURAND wiederholt mit dem Erfolg, daß ein Individuum ebenfalls an Scharlach erkrankte.

Auch Beobachtungen über *unfreiwillige* Erzeugung von Scharlach durch Infektion mit Streptokokken sprechen für die Streptokokkenätiologie. FRIEDEMANN sah eine Scharlachkrankung bei einer Laborantin durch Aspiration einer Reinkultur von Scharlachstreptokokken entstehen; eine gleiche Infektion trat im Laboratorium von PARK 48 Stunden nach der Aspiration von Streptokokken auf. Eine interessante Beobachtung liegt aus dem Pasteurinstitut von Warschau vor: es erkrankten 3 Kinder nach einer Tollwutimpfung an typischem Scharlach; die Kaninchen, die das Virusfix für die Tollwutimpfung lieferten, waren früher mit Streptokokken behandelt worden, die aus Leichen an Scharlach verstorbenen Kinder stammten. KRUMWIEDE, NICOLL und PRATT beobachteten 1914 eine zufällige Infektion bei einer Person, welche eine Emulsion, die Scharlachstreptokokken enthielt, in den Mund bekommen hatte; drei Tage später entwickelte sich eine Angina und im Anschluß daran typischer Scharlach. Auf Grund dieser Beobachtung vorgenommene Versuche, mit denselben Streptokokken Affen zu infizieren, waren erfolglos.

Trotz der eben erwähnten überzeugenden Argumente stehen viele Autoren der Bedeutung der Streptokokken für die Ätiologie des Scharlachs skeptisch gegenüber.

Die Hauptgründe, welche gegen die Streptokokkentheorie angeführt werden, sind folgende:

1. *Es ist bisher nicht möglich, die Scharlachstreptokokken zu diagnostizieren.*

2. *Es besteht völlige Unklarheit darüber, aus welchen Gründen und unter welchen Bedingungen der ubiquitär vorkommende Str. pyogenes haemolyticus plötzlich scharlachpathogen und kontagiös wird.*

Ferner werden noch eine Reihe weiterer Einwände geltend gemacht: die nach Überwindung der Infektion in der Regel fast das ganze Leben anhaltende

Immunität; die ganz plötzlich zur Seuche gesteigerte Häufung der Erkrankungsfälle; die Ansteckungsfähigkeit schon vor dem Ausbruch von Krankheitssymptomen; die verschieden lange, sich sogar 10—11 Tage hinziehende Inkubation (REICHE).

BÜRGERS hebt als wichtiges Moment gegen die Streptokokkenätiologie hervor, daß es unverständlich sei, warum eine Angina oder eine andere Streptokokkenerkrankung keine Immunität hinterlasse, wenn die Auffassung des Scharlachs als Toxinerkrankung und die der Scharlachimmunität als einer antitoxischen zu Recht bestände. Auch der Kernpunkt des Streptokokkenproblems, aus welchen Gründen und zu welcher Zeit der hämolytische Streptococcus zum Seuchenerreger würde, sei völlig unklar.

WADSWORTH betont auf Grund ausgedehnter bakteriologischer Erfahrungen über Streptokokken, der Beweis sei noch nicht erbracht, daß eine besondere Gruppe von Streptokokken die spezifischen Erreger des Scharlachs darstelle.

Von 200 Scharlachstreptokokkenstämmen verhielten sich 85% und von 300 hämolytischen Streptokokkenstämmen aus anderen Quellen 70% bezüglich ihrer Toxine bei der Auswertung an Ziegen gleich; die Toxine von etwa 65% aller Stämme wurden durch ein mit einem einzelnen Stamm hergestelltes Antitoxin neutralisiert. Für die Wirkung der Toxine ist nach seiner Ansicht die jeweilige Gewebsempfindlichkeit von größter Wichtigkeit.

Wie v. GRÖER glaubt, stellen die Argumente, welche für die allergische Natur der Dick-schen Reaktion sprechen, eine „geschlossene und recht lückenlose Kette von Beweisen“ dar.

„Die Pathogenese des Scharlachs ist durch die Annahme der dominanten Bedeutung hämolytischer Streptokokken für die Scharlachätiologie nicht geklärt. Die sekundär-toxische Scharlachtheorie hat momentan die besten Aussichten, als eine fruchtbare Arbeitshypothese betrachtet zu werden.“

CANTAUZÈNE erkennt ebenfalls die Argumente, die bisher für die Streptokokkenätiologie vorgebracht worden sind, auf Grund seiner bakteriologischen und serologischen Untersuchungen nicht an; er glaubt, daß die Scharlachstreptokokken ein filtrierbares Virus in sich bergen, welches in die gewöhnlichen hämolytischen Streptokokken einzudringen vermag und damit den spezifischen Antigencharakter der Scharlachstreptokokken zu übertragen imstande sei.

Nach Ansicht von FRIEDEMANN ist aber die Differenzierbarkeit der Scharlachstreptokokken für die Frage der Streptokokkenätiologie des Scharlachs nicht von der Bedeutung, die man ihr allgemein zuschreibt. „Die Beweise für die ätiologische Rolle der Streptokokken sind so zahlreich und zwingend, daß diese auch durch den Nachweis der Artgleichheit der Scharlachstreptokokken mit anderen hämolytischen Streptokokken nicht in Frage gestellt werden könnte.“

FRIEDEMANN weist darauf hin, daß die Verbreitung der Krankheitserreger nicht immer von spezifischen Krankheitserscheinungen begleitet zu sein brauche; so nähmen z. B. die Erreger der Polyomyelitis nur zu gewissen Zeiten die Eigenschaft von Seuchenerregern an, verschwinden aber in der Zwischenzeit nicht; auch in epidemiefreien Zeiten seien sie weit verbreitet, besäßen aber nur eine geringe Pathogenität.

In Analogie zu diesen epidemiologischen Erfahrungstatsachen hält er es für möglich, daß auch die „vulgären“ Stämme von *Str. pyog. haemol.* die Scharlachpathogenität erwerben und verlieren können. Er spricht von einer „Zustands-pathogenität“ der Streptokokken in bezug auf den Scharlach, läßt es dabei aber unentschieden, ob diese sich ausschließlich auf die Bildung eines Exanthem erzeugenden Giftes oder auch auf andere, zur Zeit noch unbekannt Eigenschaften hämolytischer Streptokokken erstreckt. „Der Mangel einer Spezifität der Scharlachstreptokokken bereitet der Streptokokkentheorie des Scharlachs keine besonderen Schwierigkeiten.“

NOBÈCOURT, MARTIN und BIZE fassen Streptokokken, die sie zu Beginn des Scharlachs aus dem Blute züchteten, auf Grund der Agglutination und der Toxinbildung als typische Scharlachstreptokokken auf. Aus Eiterungen isolierte Streptokokken waren durch das homologe Serum auch bei kleinem Titer nicht agglutinierbar, bildeten kein Toxin und wurden als „vulgäre“ hämolytische Streptokokken angesehen. Neben den Sekundärinfektionen, die durch Stämme von *Str. pyog. haemol.* verursacht werden, gibt es nach ihrer Ansicht jedoch andere Komplikationen (langsam verlaufende Drüsenerkrankungen, rheumatische Erkrankungen mit und ohne Beteiligung des Herzens), welche man als wirkliche Spätlokalisationen des Scharlachs auffassen muß.

Die Autoren vertreten die *unitaristische* Auffassung, daß es sich um denselben Streptococcus handele, der im Laufe der Erkrankung seine spezifischen Eigenschaften verliert, und zum „vulgären“ hämolytischen Streptococcus wird. Es war ihnen möglich, derartige Stämme nach Übertragung auf filtrierte Scharlachprodukte wieder in echte Scharlachstreptokokken — unter Zugrundelegung von Agglutination und Toxinbildung — zu verwandeln.

In ähnlichem Sinne betont SCHABER, daß die Immunität nicht nur auf dem Gehalt des Serums an Antitoxinen beruhe, sondern auch auf der Fähigkeit des Körpers, zu verhindern, daß atoxische Streptokokken in toxische umgewandelt werden.

SCHOTTMÜLLER ist der Ansicht, daß möglicherweise das Scharlachstreptokokkengift die Eigenschaft eines Toxins und eines Allergens besitzt. Die Anaphylaxie könne nicht das klinische Bild des Scharlachs erklären, spiele aber zweifellos eine gewisse Rolle, wenn auch mit der Einschränkung, daß eine anaphylaktische Reaktion ausgelöst wird, *nicht durch Streptokokken schlechthin, sondern durch einen spezifischen Scharlachstreptococcus.*

Wenn man annimmt, wie FRIEDEMANN es tut, daß jeder „vulgäre“ hämolytische Streptococcus durch Zustandsvariation zum spezifischen Scharlachstreptococcus werden könne, so ist bei dieser Annahme unklar, unter welchen Umständen diese Eigenschaft erworben werden und verloren gehen und wie lange sie bestehen kann. Mit den epidemiologischen Erfahrungen und Gesetzen des Scharlachs ist nach Ansicht von SCHOTTMÜLLER die Auffassung, daß jedem gewöhnlichen hämolytischen Streptococcus die Fähigkeit zukomme, ein Scharlachstreptococcus zu werden, nicht vereinbar.

Bezeichnet man nach dem Beispiel SCHOTTMÜLLERS die fakultative Toxinbildung eines Streptococcus mit „X“, die Empfänglichkeit eines Individuums für Scharlach mit „Y“, dann genügt nicht, wie manche Autoren glauben, das Zusammentreffen dieser beiden Komponenten zur Erklärung des Scharlachs. Zweifellos ist noch eine weitere Bedingung notwendig (Z). Z ist die unbekannte oder die nicht hinreichend geklärte Bedingung, welche die besondere — Immunität verleihende und eine gewisse anaphylaktische Reaktion auslösende — Qualität des Scharlachstreptococcus darstellt.

Zusammenfassung.

Obwohl zahlreiche überzeugende Gründe für die ätiologische Bedeutung der Scharlachstreptokokken sprechen, ist eine lückenlose Beweisführung nicht möglich. Die Frage der Streptokokkenätiologie des Scharlachs würde nicht soviel Schwierigkeiten machen, wenn es gelänge, spezifische Eigenschaften der Scharlachstreptokokken festzulegen.

Da der Scharlachstreptococcus — bis jetzt wenigstens — nicht zu diagnostizieren ist, und da die Gewebsempfindlichkeit gegenüber den Scharlachstrepto-

kokkentoxinen so verschieden ist, erhebt sich die Frage, ob der Scharlach nicht doch durch ein anderes spezifisches Agens verursacht wird.

Der Beweis für die ätiologische Bedeutung der anderen bisher beschriebenen Mikroorganismen ist aber — was besonders hervorgehoben werden soll — keineswegs überzeugender als die zur Zeit vorliegenden Argumente für die Streptokokkenätiologie. Die Annahme von der kombinierten Wirkung des Str. pyog. haemol. mit einem spezifischen filtrierbaren Scharlachvirus muß als hypothetisch bezeichnet werden. Die anaphylaktische Theorie ist mit dem epidemiologischen Charakter des Scharlachs nicht vereinbar.

Literatur.

- ABRAMSON, L.: Einige Worte über das Verhalten der DICKschen Reaktion bei Scharlachpatienten. *Acta paediatr.* (Stockh.) **7**, 138 (1927).
- ALEXEEV, G.: Zur Frage der Dauer des Trägertums des Streptococcus haemolyticus bei Scharlachrekonvaleszenten im Zusammenhang mit den Isolationsterminen. *Gig. i Epidem.* (russ.) **6**, 39 (1927).
- ANDERSEN, M.: Ätiologie und Serumtherapie des Scharlachs. *Ugeskr. Laeg.* (dän.) **89**, Nr 42, 947 (1927).
- ANDERSON, J. I.: The opsonic index towards streptococci in scarlet fever. *J. of Path.* **16**, 106 (1911).
- ANDO, K.: The DICK test and allergic skin reactions to streptococcus nucleoproteins. *J. of Immun.* **17**, 361—363 (1929).
- and K. KURAUCHI: Studies on the „toxins“ of hemolytic streptococci. II. Neutralization tests with antitoxic sera. *J. of Immun.* **15**, 217 (1928).
- — and H. NISHIMURA: Studies on the „toxins“ of hemolytic streptococci. III. On the dual nature of the DICK toxin. *J. of Immun.* **18**, 223—255 (1930).
- — and K. OZAKI: Studies on the „toxins“ of hemolytic streptococci. I. Relationship of the toxins of different hemolytic streptococci as brought out by tests on the human subjects. *J. of Immun.* **15**, 191 (1928).
- ANTHONY, B.: Some characteristics of the streptococci found in scarlet fever. *J. inf. Dis.* **6**, 332 (1909).
- ARONSON, H.: Untersuchungen über Streptokokken und Antistreptokokkenserum. *Berl. klin. Wschr.* **39**, 979 u. 1006 (1902).
- Weitere Untersuchungen über Streptokokken. *Dtsch. med. Wschr.* **1903**, 439.
- ASCHER: Die Wirksamkeit unserer sanitätspolizeilichen Maßnahmen gegen Scharlach und Diphtherie. *Dtsch. med. Wschr.* **1929**, 490.
- BACCHIETTI, A.: Skin tests for susceptibility to scarlet fever. *Ref. J. amer. med. Assoc.* **87**, 1162 (1926).
- BAGINSKY, A. u. P. SOMMERFELD: Über einen konstanten Bakterienbefund bei Scharlach. *Berl. klin. Wschr.* **1900**, 588.
- — Bakteriologische Untersuchungen bei Scarlatina. *Berl. klin. Wschr.* **37**, 588 u. 618 (1900).
- — Über Antistreptokokkenserum bei Scharlach. *Berl. klin. Wschr.* **39**, 1113 u. 1152 (1902).
- BALMAIN, A. R.: Recovery of streptococcus scarlatinae from experimentally infected books. *Lancet* **1927 II**, 1128.
- BANKS, C.: A note of scarlet fever of toxic type. *Lancet* **1927 II**, 968.
- BARDACH, M.: Das Auslöschphänomen als Kontrollmethode der erfolgreichen Serumtherapie des Scharlachs. *Verh. dtsch.-russ. Scharlachkongr. Königsberg* **1928**, 247.
- BAUMGARTNER, L.: Agglutinins in human sera for scarlet fever streptococci. *Amer. J. publ. Health* **1927**, 814.
- BAZILEVSKAJA, L. u. A. ZELIKINA: Beitrag zum Studium der Streptokokkenagglutination bei Scharlach. *J. de Microbiol.* **2**, No 1, 34 (1926).
- BECK, O.: Moderne Scharlachprobleme. *Dtsch. Z. Krk.pfl.* **23**, 61 (1929).

- BELIKOFF, P. F.: DICK-Reaktion und Vaccinierung nach GABRITSCHESKI (modifiziert), auf Grund von Beobachtungen an Schülern der Stadt Moskau. *Vrač Delo* (russ.) **1926**, Nr 7, 619.
- BELONOVSKY, G. D. u. E. F. ROSENFELD: Die Scharlachätiologie im Lichte der Gewebszüchtungsmethode in vitro. *Verh. dtsh.-russ. Scharlachkongr. Königsberg* **1928**, 127.
- BENJAMINSON, E.: Beobachtungen über die Dauer der Unempfänglichkeit gegen Scharlach auf Grund der DICKSchen Reaktion. *Moskov. med. Ž.* **3**, 71 (1928).
- BENSON, W. T. and G. W. SIMPSON: The DICK test and active immunization against scarlet fever. *Lancet* **1927 I**, 281.
- BERESNEW, A. u. E. E. VOSTROUCHOWA: Zur ätiologischen Bedeutung des hämolytischen Streptococcus bei Scharlach. *Severni med. Sbornik* **1/2**, 202 (1927).
- BERGÉ, A.: Sur la pathogénie de la scarlatine. *C. r. Soc. Biol. Paris* **45**, 1012 (1893).
- BERNHARDT, E.: Zur Dauer der Übertragungsgefahr des Scharlachs. *Dtsch. med. Wschr.* **1926**, 2078.
- Hämolytische Streptokokken in Scharlachklassen. *Dtsch. med. Wschr.* **1928**, 1240.
- BÉTHOUX, L.: A propos du diagnostic de la scarlatine par la réaction de déviation du complément. *J. Physiol. et Path. gén.* **24**, 553 (1927).
- BIELING, R.: Bemerkungen über DICK-Toxin und Scharlachstreptokokken. *Münch. med. Wschr.* **1926**, 1479.
- BERKHAUG, K. E.: Studies in scarlet fever. I. Studies concerning the blanching phenomenon in scarlet fever. *J. clin. Invest.* **1**, Nr 3 (1925).
- The relation of streptococci to scarlet fever and its complications. *Brit. med. J.* **2**, 516 (1926).
- BLAGOWETSCHENSKIJ, N. N.: Zur Frage der DICKSchen Reaktion und der aktiven Immunisierung gegen Scharlach. I. *Mitt. Kazan. med. Ž.* **1927**, Nr 4.
- BLAKE, F. G.: The treatment of scarlet fever with DOCHEZS antiscarlatinal serum. *Boston med. J.* **191**, 43 (1924).
- Observations on the SCHULTZ-CHARLTON reaction. *Lancet* **1927**, 495.
- and J. D. TRASK: Observations on therapeutic value of scarlatinal antitoxin. *N. Y. State J. Med.* **25**, 1093 (1925).
- — The treatment of scarlet fever with antitoxin. *Boston med. J.* **193**, 659 (1925).
- — Studies in scarlet fever. II. The relation of the specific toxæmia of scarlet fever to the course of the disease. *J. clin. Invest.* **3**, 397 (1926).
- — and J. F. LYNCH: Observations on the treatment of scarlet fever with scarlatinal antistreptococcic serum. *J. amer. med. Assoc.* **82**, 712 (1924).
- BLISS, W.: A biological study of hemolytic streptococci from throats of patients suffering from scarlet fever. *Bull. Hopkins Hosp.* **31**, 173 (1920).
- Studies on the biology of streptococcus. II. Antigenic relationship between strains of streptococcus hemolyticus isolated from scarlet fever. *J. of exper. Med.* **36**, 575 (1922).
- BOGDANOWICZ, J. u. WL. SZENAJCH: Heimkehrfälle von Scharlach. *Pedjatr. polska* **8**, 277 (1928) u. französische Zusammenfassung, S. 186.
- — Über den Zeitpunkt des Auftretens der Scharlachhautreaktionen und über die prognostische Bedeutung dieser Reaktionen in bezug auf die Komplikationen. *Pedjatr. polska* **8**, 1 (1928).
- BOKAY, J. v.: Über die Prophylaxis und Therapie des Scharlachs mittels des DICKSchen Verfahrens. *Fortschr. Med.* **1926**, Nr 7, 281.
- Über die DICKSche Reaktion und die aktive Immunisierung gegen Scharlach. *Dtsch. med. Wschr.* **1926**, 1250.
- Über die Bekämpfung des Scharlachs mittels des DICKSchen Verfahrens. *Mschr. Kinderheilk.* **1926**, 294.
- BONCIU, O.: Über die Häufigkeit und die spezifischen Eigenschaften der bei Scharlach isolierten hämolytischen Streptokokken. *C. r. Soc. Biol. Paris* **93**, 722 (1925).
- BORMANN, F. v.: Diskussion zur Scharlachätiologie. *Verh. dtsh.-russ. Scharlachkongr. Königsberg* **1928**, 158.
- BRANCH and EDWARDS: The relation of the DICK test to scarlet fever. *J. amer. med. Assoc.* **82**, 1260 (1924).
- BREINL, F.: Über Scharlach. *Med. Klin.* **1926**, 1631.

- BRISTOL, L. D.: Scharlach als eine Überempfindlichkeitsreaktion gegen Streptokokkenprotein. *Amer. J. med. Sci.* **166**, 853 (1923).
- BROKMAN, H.: De la pathogénèse de la scarlatine. *C. r. Soc. Biol. Paris* **96**, 1481 (1927).
- B. FEJGIN, H. HIRSZFELD, M. MAYZNER et F. PRZESMYCKI: Contribution à l'étude de l'étiologie de la scarlatine. *C. r. Soc. Biol. Paris* **93**, 944 (1925).
- u. H. HIRSZFELD: Neuere Scharlachuntersuchungen. *Pedjatr. polska* **5**, H. 4/5 (1925).
- — M. MAYZNER et F. PRZESMYCKI: Recherches sur la pathogénèse de la scarlatine. *C. r. Soc. Biol. Paris* **93**, 946 (1925).
- — — Untersuchungen über Scharlach. *Klin. pedj. univ. Warszaw*, 1925. *Ref. Zbl. Kinderheilk.* **19**, 453 (1926).
- — u. PRZESMYCKI: Untersuchungen über die Scharlachempfindlichkeit. *Warszaw. Czas. lek.* **1924**, Nr. 12.
- BROWN, W. A.: Scarlet fever susceptibility as determined by DICK intracutaneous injections. *J. amer. med. Assoc.* **85**, 1335 (1925).
- BRUNTHALER u. WÜFLING: Zum Scharlachproblem. *Dtsch. med. Wschr.* **1927**, 450.
- BÜRGERS, TH. J.: Das Scharlachproblem. Eine epidemiologische Studie. *Z. Hyg.* **99**, 323 (1923).
- Zur Ätiologie des Scharlachs. *Dtsch. med. Wschr.* **1925**, 388.
- Das Vorkommen von hämolytischen Streptokokken in der Rachenhöhle Gesunder und Kranker und ihre Bedeutung für die Epidemiologie und Ätiologie von Erkrankungen, besonders des Scharlachs. *I. Mitt. Klin. Wschr.* **1928**, 293.
- Zur Epidemiologie des Scharlachs. *Verh. dtsch.-russ. Scharlachkongr. Königsberg 1928*, 71.
- Die Ätiologie des Scharlachs. *Verh. dtsch.-russ. Scharlachkongr. Königsberg 1928*, 162.
- Zur DICK-Reaktion, Klinik und Prophylaxe des Scharlachs. *Verh. dtsch.-russ. Scharlachkongr. Königsberg 1928*, 365.
- Zum Scharlachproblem. *Klin. Wschr.* **1929**, 388.
- u. BACHMANN: Zur Ätiologie des Scharlachs. *Arch. f. Hyg.* **94**, 153 (1924).
- u. TR. WOHLFEL: Die Bedeutung der hämolytischen Streptokokken für die Ätiologie des Scharlachs. *II. Mitt. Klin. Wschr.* **1928**, 389.
- BURNET, ET.: La toxine streptococcique chez le lapin. *C. r. Soc. Biol. Paris* **97**, 688 (1927).
- Streptocoques de sortie chez le lapin. *C. r. Soc. Biol. Paris* **98**, 440 (1928).
- La toxine streptococcique chez le cheval. *C. r. Soc. Biol. Paris* **97**, 436 (1927).
- La toxine streptococcique chez la chèvre. *C. r. Soc. Biol. Paris* **97**, 511 u. 513 (1927).
- BUSCHMANN, H.: Scharlachstudien. *Arch. Kinderheilk.* **80**, 88 (1927).
- Scharlachstudien. *II. Mitt. Arch. Kinderheilk.* **80**, 280 (1927).
- CANTACUZÈNE, J.: Inoculation de la scarlatine aux singes inférieurs. *C. r. Soc. Biol. Paris* **71**, 403 (1911).
- Observations de quatre singes atteints de scarlatine. *C. r. Soc. Biol. Paris* **70**, 405 (1911).
- Sur certains corpuscules observés dans les organes scarlatineux. *C. r. Soc. Biol. Paris* **71**, 196 (1911).
- Sur le syndrome scarlatiniforme aux lapins. *C. r. Soc. Biol. Paris* **71**, 199 (1911).
- Des ganglions trachéo bronchiques dans la scarlatine. *C. r. Soc. Biol. Paris* **71**, 281 (1911).
- Sur certaines inclusions cellulaires dans la scarlatine. *C. r. Soc. Biol. Paris* **71**, 283 (1911).
- Sur un microorganisme isolé dans la scarlatine. *C. r. Acad. Sci. Paris* **159**, 381 (1914).
- Culture d'un microorganisme isolé de l'organisme des scarlatineux. *C. r. Soc. Biol. Paris* **77**, 452 (1914).
- De l'inoculation au macacus rhesus d'un microorganisme isolé dans la scarlatine. *C. r. Soc. Biol. Paris* **77**, 588 (1914).
- Sur l'étiologie, la pathogénie et la physiologie pathologique de scarlatine. *Presse méd.* **1929**, 1421.
- I. Congr. internat. Microbiol. Paris **1930**, Résumés de rapports, p. 10.
- u. O. BONCIU: Das Agglutinationsvermögen des Serums von mit Scharlachprodukten geimpften Kaninchen. *C. r. Soc. Biol. Paris* **93**, 725 (1925).
- — Agglutinabilität erworben durch Einwirkung von Scharlachfiltraten auf Bakterien, die auf 60 Grad erhitzt wurden. *C. r. Acad. Sci. Paris* **184**, 1603 (1927).
- — Modifications subies par des bactéries autres que les streptocoques au contact de produits scarlatineux filtrés. *C. r. Soc. Biol. Paris* **96**, 1443 (1927).

- CANTACUZÈNE, J. u. O. BONCIU: Agglutination spécifique des streptocoques scarlatineux et fixation du complément. C. r. Soc. Biol. Paris **97**, 395 (1927).
- — De quelques particularités relatives aux produits scarlatineux filtrés. C. r. Acad. Sci. Paris **184**, 1678 (1927).
- — Étude comparative de l'infection expérimentale par des streptocoques d'origine scarlatineuse, des streptocoques d'origine non scarlatineuse et des streptocoques non scarlatineux modifiés par la culture en produits scarlatineux filtrés. C. r. Soc. Biol. Paris **103**, 1035 (1930).
- CARONIA, G.: Kurze Aufklärung zur letzten Mitteilung des Prof. A. AMATO. Über die Ätiologie der exanthematischen Krankheiten. Riv. Clin. pediatr. **21**, 705 (1923).
- e B. SINDONI: Ricerche sull' etiologia de la scarlattina. Riv. Clin. pediatr. **22**, 59 (1924).
- CARTIA, G. e S. RAPISARDI: Ricerche sulle inclusioni leucocitaria nella scarlattina ed in altre malattie infettivo. Pediatria **32**, 725 (1924).
- CELAREK, J. u. SASKI: Über die DICKsche Reaktion. Polska Gaz. lek. **1925**, 513.
- u. H. SPARROW: Scharlachuntersuchungen im Zusammenhang mit der Impfkation nach der DICKschen Methode. Med. doświadc. i społ. (poln.) **6**, 3/4 (1926).
- et W. POREBSKI: Sur la sensibilité des chevaux aux toxines streptococciques. C. r. Soc. Biol. Paris **99**, 1019 (1928).
- CIUCA, M., I. BALTEANU et I. CONSTANDACHE: Sur le rôle pathogène du streptocoque hémolytique dans la scarlatine. Pouvoir agglutinant du sérum des scarlatineux. C. r. Soc. Biol. Paris **97**, 1430 (1927).
- — et I. GHEORGHIU: Fixation de l'alexine dans la scarlatine. C. r. Soc. Biol. Paris **97**, 1433 (1927).
- — et A. THOMA: Recherches de l'hydrate de carbone du streptocoque hémolytique dans l'urine des scarlatineux. C. r. Soc. Biol. Paris **97**, 1436 (1927).
- — — Relations entre la réaction de DICK et les autres méthodes biologiques dans le diagnostic de la scarlatine. C. r. Soc. Biol. Paris **98**, 397 (1928).
- — — Sur la spécificité de la réaction de DICK. Arch. roum. Path. expér. **1**, 415 (1928).
- et V. CRACIUNESCU: Sur l'interprétation du phénomène d'extinction de SCHULTZ-CHARLTON dans la scarlatine. C. r. Soc. Biol. Paris **94**, 894 (1926).
- et I. GHEORGHIU: Recherches sur la scarlatine expérimentale. C. r. Soc. Biol. Paris **97**, 1427 (1927).
- et E. MANOLIU: La valeur diagnostique des streptocoques hémolytiques isolés dans les cas de scarlatine. C. r. Soc. Biol. Paris **93**, 1618 (1925).
- CLAUBERG, K. W.: Über die Inkonzanz des Hämolysinbildungsvermögens von Scharlachstreptokokken. Zbl. Bakter. I Orig. **114**, 372 (1929).
- COOKE, J. V.: Skin reactions to scarlatinal streptococcus filtrate in new-born infants and their mothers. Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **24**, 314 (1927).
- Relation of skin reactions to scarlatinal streptococcus filtrate in children to antitoxin in blood. Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **24**, 315 (1927).
- Scarlet fever. I. The relation between antitoxin in the blood and skin sensitivity to toxin in the new-born infants and in their mothers. Amer. J. Dis. Childr. **34**, 969 (1927).
- Scarlet fever. V. The changes in skin sensitivity to scarlatinal streptococcus filtrate in children following the introduction of homologous serum. Amer. J. Dis. Childr. **35**, 784 (1928).
- Scarlet fever. VII. The course of the development of immunity in scarlet fever. Amer. J. Dis. Childr. **35**, 983 (1928).
- Scarlet fever. VIII. The anaphylactic factor in scarlet fever. Amer. J. Dis. Childr. **35**, 991 (1928).
- The relation of bacterial allergy to scarlet fever. J. Allergy **1**, 22 (1929).
- and N. BRINKERHOFF: Scarlet fever. IV. Toxin production by hemolytic streptococci from non scarlatinal infections in infants. Amer. J. Dis. Childr. **35**, 781 (1928).
- — and P. E. WOODS: Scarlet fever. III. Modification of skin sensitivity to toxin as a result of non scarlatinal infection. Amer. J. Dis. Childr. **35**, 772 (1928).
- and L. ERMATINGER: Scarlet fever. VI. The relation between the loss of skin sensitivity to toxin and the development of antitoxic immunity during artificial immunization. Amer. J. Dis. Childr. **35**, 974 (1928).

- COOKE, J. V., L. ERMATINGER and N. BRINKERHOFF: Scarlet fever. II. The development of toxin sensitivity of the skin in infants and its relation to the presence of anti-toxin in the blood. *Amer. J. Dis. Childr.* **35**, 762 (1928).
- COSTE, F., M. LEBLOND et P. E. VANNIER: Sur l'utilité de la recherche de streptocoque hémolytique dans la gorge des scarlatineux. *Presse méd.* **1929**, 1405.
- CRISTINA, G. DI: Osservazioni e ricerche sulla reagine immunitarie spontanee e provocato nella scarlattina. *Pediatria* **24**, 385 (1916).
- Ricerche sull'etiopatogenesi della scarlattina. *Pediatria* **29**, 1105 (1921).
- Osservazioni e ricerche sulla etiologia e patogenesi della febre scarlattinosa. *Pediatria* **31**, 1 (1923).
- e G. CARONIA: L'etiologia della scarlattina. *Pediatria arch.* **1**, 3 (1925).
- e R. PASTORE: Ricerche di immuno-profilassi nella febre scarlattinosa. *Pediatria* **27**, 1 (1919).
- CRUICKSHANK, R.: The DICK test and immunity to scarlet fever. *Glasgow med. J.* **109**, 46 (1928).
- DAMIANOVICH, J. u. H. R. GAZIA: Zum Studium der DICKschen Reaktion bei Säuglingen. *Arch. lat.-amer. Pediatr.* **22**, 569 (1928).
- DANILEWITSCH, M., E. KOLPINSKAJA u. M. KUSMITZKAJA: Zur Methodik der Arbeit mit Toxinen des DICKschen Typus. *Mikrobiol. J.* **1**, 18 (1925).
- P. MASLAKOWEZ, L. KOLGANOWA, V. DOBROCHOTOWA u. P. GOROCHOWNIKOWA: Über die Spezifität der Toxine des DICKschen Typus bezüglich der Scharlachätiologie. *Mikrobiol. J.* **1**, 23 (1925).
- DEBRÉ, R., H. BONNET et M. LAMY: Localisation précoce de l'érythème morbillieux sur la zone cutanée ou a été pratiquée une intradermo-réaction de DICK. *C. r. Soc. Biol. Paris* **97**, 36 (1927).
- et M. LAMY: La dose de toxine à utiliser pour la réaction de DICK. *C. r. Soc. Biol. Paris* **96**, 244 (1927).
- — Variations dans le pourcentage des sujets présentant une réaction de DICK positive. Influence de l'âge et du milieu. Immunisation spontanée occulte contre la scarlatine. *C. r. Soc. Biol. Paris* **96**, 246 (1927).
- — La réaction de DICK au cours de la scarlatine. *Presse méd.* **1927**, 391.
- — et H. BONNET: Notre expérience sur la réaction de DICK et sa valeur au point de vue de l'immunité vis-à-vis de la scarlatine. *Bull. Soc. méd. Hôp. Paris* **11**, 476 (1926).
- — — Disparition temporaire de la réaction de DICK et localisation précoce de l'érythème morbillieux dans la zone d'une intradermo-réaction de DICK. *Presse méd.* **1927**, 775.
- — — Disparition temporaire de la réaction de DICK sous l'influence de diverses éruptions cutanées. *C. r. Soc. Biol. Paris* **97**, 104 (1927).
- — — Réaction de DICK et dosage de l'antitoxine contenue dans le sérum. *C. r. Soc. Biol. Paris* **97**, 214 (1927).
- DEICHER, H.: Ätiologische Studien über den Scharlach. *Jb. Kinderheilk.* **112** (1926); 3. F. **62**, 74.
- Weitere experimentelle und klinische Untersuchungen über den Scharlach. IV. Streptokokkenbefunde in Scharlachschruppen, bei Scharlachrekonvaleszenten und in der Umgebung der Kranken. *Z. Hyg.* **108**, 167 (1927).
- Ätiologie und Klinik des Scharlachs. *Klin. Wschr.* **1927**, 2361.
- DICK, G. F. and G. H. DICK: Anaerobic cultures in scarlet fever. *J. inf. Dis.*, Juli **1914**, 85.
- — Immune reactions in scarlet fever. *J. inf. Dis.*, Aug. **1916**, 175.
- — Immune reactions in scarlet fever. II. Antigenic properties of bacteria found in scarlatina. *J. inf. Dis.*, Okt. **1916**, 638.
- — A skin test for susceptibility to scarlet fever. *J. amer. med. Assoc.* **77**, 782 (1921).
- — Experimental inoculations in scarlet fever. *J. amer. med. Assoc.* **77**, 782 (1921).
- — Experimental scarlet fever. *J. amer. med. Assoc.* **81**, 1166 (1923).
- — A skin test for susceptibility to scarlet fever. *J. amer. med. Assoc.* **82**, 265 (1924).
- — The etiology of scarlet fever. *J. amer. med. Assoc.* **82**, 301 (1924).
- — Immune reactions of scarlet fever. *J. amer. med. Assoc.* **82**, 301 (1924).
- — Scarlet fever toxin in preventive immunisation. *J. amer. med. Assoc.* **82**, 544 (1924).
- — A scarlet fever antitoxin. *J. amer. med. Assoc.* **82**, 1246 (1924).
- — The prevention of scarlet fever. *J. amer. med. Assoc.* **83**, 84 (1924).

- DICK, G. F. and DICK, G. H.: A method of recognizing scarlet fever streptococcus by means of specific toxin production. *J. amer. med. Assoc.* **84**, 802 (1925).
- — Therapeutic results with concentrated scarlet fever antitoxin. A preliminary report. *J. amer. med. Assoc.* **85**, 1693 (1925).
- — Scarlet fever. *Amer. J. publ. Health* **1924**, 1022; *J. amer. med. Assoc.* **18**, 229 (1925).
- — Specificity of soluble toxins produced by hemolytic streptococci. *J. amer. med. Assoc.* **93**, 1784 (1929).
- — The control of scarlet fever. *Amer. J. Dis. Childr.* **38**, 905 (1929).
- DICK, G. H.: Résumé of the literature on scarlet fever. *Amer. J. Dis. Childr.* **28**, 484 (1924).
- DOCHEZ, A. R.: Studies concerning the significance of streptococcus hemolyticus in scarlet fever. *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **21**, 194 (1924).
- Etiologie of scarlet fever. *The Harvey Soc. Lectures* **1924/25**, 131.
- Reactions in sensitized guinea pigs to the filtrate of scarlet fever streptococcus. *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **22**, 282 (1925).
- The treatment of scarlet fever with antitoxin. *Clin. Med. a. Surg.*, Jan. **1927**.
- I. Congr. internat. Microbiol., Paris **1930**, Résumés de rapports, p. 11.
- O. T. AVERY and R. C. LANCEFIELD: Studies on the biology of streptococcus. I. Antigenic relationship between strains of streptococcus hemolyticus. *J. of exper. Med.* **30**, 179 (1919).
- and W. BLISS: Biologic study of hemolytic streptococci from throats of patients suffering from scarlet fever. *J. amer. med. Assoc.* **74**, 1600 (1920).
- and L. SHERMAN: Studies concerning the significance of streptococcus hemolyticus in scarlet fever. *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **21**, 184 (1924).
- — The significance of streptococcus hemolyticus in scarlet fever, and the preparation of a specific antiscarlatinal serum by immunization of the horse to streptococcus hemolyticus-scarlatinae. *J. amer. med. Assoc.* **82**, 542 (1924).
- — Some relations in sensitized guinea pigs to the filtrate of scarlatinal streptococcus. *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **22**, 282 (1925).
- and F. A. STEVENS: Studies on the biology of streptococcus. Allergic reactions with strains from erysipelas. *J. of exper. Med.* **46**, 487 (1927).
- — Die allergische Theorie der akuten Scharlachfiebersymptome. *Verh. dtsh.-russ. Scharlachkongr. Königsberg* **1928**, 75.
- DOLD, H.: Das gewebsbiologische Verhalten der Scharlachstreptokokken. Ein Beitrag zum Problem der Scharlachätiologie. *Dtsch. med. Wschr.* **1927**, 1165.
- Neues über Streptokokken und Streptokokkengifte. *Verh. dtsh.-russ. Scharlachkongr. Königsberg* **1928**, 133.
- DOSKOCIL, A.: Scharlachbefunde DI CRISTINAS. *Čas. lék. česk.* **1926**, 554.
- DURAND, P. et P. SEDAILLAN: Sur la classification des streptocoques hémolytiques. *C. r. Soc. Biol. Paris* **92**, 157 (1925).
- DUVAL, CH. W. and R. J. HIBBARD: The nature of the toxic principle of the scarlet fever streptococcus for rabbits. *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **23**, 850 (1926).
- — The nature of the toxicity of streptococcus scarlatinae. *J. of exper. Med.* **46**, 379 (1927).
- DYER, R. E., W. P. CATON and B. T. SOCKRIDER: Results of DICK tests made on different groups. *Publ. Health Rep.* **1926**, 1159.
- and B. T. SOCKRIDER: Results obtained with the DICK test before and after immunization with the toxin of the haemolytic streptococcus of scarlet fever. *Publ. Health Rep.* **40**, 594 (1925).
- EAGLES, G. H.: The significance of serological grouping of hemolytic streptococci with special reference to streptococcus scarlatinae. *Brit. J. exper. Path.* **5**, 199 (1924).
- Further studies on streptococci from scarlatina, erysipelas and puerperal fever. *Brit. J. exper. Path.* **7**, 286 (1926).
- The application of the RAMON flocculation test to the toxin and antitoxin of streptococcus scarlatinae. *Brit. J. exper. Path.* **8**, 403 (1927).
- ELKELES, G.: Schlußwort zum Thema Scharlachätiologie. *Verh. dtsh.-russ. Scharlachkongr. Königsberg* **1928**, 159.
- Auslegung und Anwendung der staatlichen Richtlinien zur Bekämpfung des Scharlachs. *Dtsch. med. Wschr.* **1929**, 1183.
- Ergebnisse der Hygiene. XII.

- ELKELES, G. u. K. MARCUSE: Scharlachstreptokokken und Scharlachbekämpfung. Verh. dtsh.-russ. Scharlachkongr. Königsberg 1928, 135.
- — Über den Prozentsatz von hämolysierenden Streptokokken in Rachen und Nase frischer Scharlachfälle. Zbl. Bakter. I Orig. 117, 126 (1930).
- FANCONI, G.: Die Reaktionsfähigkeit der Scharlachhaut auf abgetötete Streptokokken. Jber. Kinderheilk. 105, 77 (1924).
- Scharlachdiagnose. Schweiz. med. Wschr. 23, 529 (1925).
- FAUVET, E.: Zur bakteriologischen Untersuchung der Scharlachstreptokokken. Münch. med. Wschr. 1929, 2048.
- FEJGIN, B.: Au sujet de la transmission de la fièvre scarlatine par les livres. C. R. Soc. Biol. Paris 98, 118 (1928).
- FERRY, N. S.: Reappearance of reaction at site of previous DICK test coincident with appearance of measles rash in a case of measles. J. amer. med. Assoc. 87, 241 (1926).
- and L. W. FISHER: Die Bedeutung der überstehenden Auswaschflüssigkeit nach Zentrifugierung der auf festen Nährböden gezüchteten Scharlachstreptokokken bei Scharlach. J. Labor. a. clin. Med. 12, 274 (1926).
- FISCHER, W.: Untersuchungen über die Vererbung der Disposition bei Scharlach. Arb. Staatsinst. exper. Ther. Frankf. 1929, H. 21, 219.
- FRANK, H.: Zum Scharlachproblem. Klin. Wschr. 1927, 1837.
- FRENKEL, H. u. A. MARGOLIS: Untersuchung über die Dicksche Hautreaktion bei Kindern. Z. Kinderheilk. 41, 302 (1926).
- FRIEDEMANN, U.: Ergebnisse der Scharlachforschung. Dtsch. med. Wschr. 1928, 1235.
- Über die Differenzierung der Scharlachstreptokokken. Verh. dtsh.-russ. Scharlachkongr. Königsberg 1928, 120.
- Diskussionsbemerkungen zur Anaphylaxiethorie. Verh. dtsh.-russ. Scharlachkongr. Königsberg 1928, 156.
- Das Scharlachproblem. Klin. Wschr. 1928, 2277 u. 2325.
- Das Scharlachproblem. Klin. Wschr. 1929, 777.
- I. Congr. internat. Microbiol. Paris 1930, Résumés de rapports, p. 14.
- u. H. DEICHER: Über die Ätiologie und spezifische Therapie des Scharlachs. Dtsch. med. Wschr. 1925, 1893 u. 1938.
- — Neue Forschungsergebnisse über Diagnose, Prophylaxe und Therapie des Scharlachs. Ther. Gegenw. 1926, Nr 3, 98.
- — Die Übertragung des Scharlachs. Dtsch. med. Wschr. 1926, 2147.
- — Verhütung und Behandlung des Scharlachs nach dem neuesten Stand der Forschung. Z. Krk.hauswes. 11, 333 (1926).
- — Weitere experimentelle und klinische Untersuchungen über den Scharlach. VI. Über die Veränderungen der Tierpathogenität und des Toxinbildungsvermögens der Scharlachstreptokokken durch Mäusepassage. Z. Hyg. 108, 112 (1927).
- — Weitere experimentelle und klinische Untersuchungen über den Scharlach. VII. Gibt es eine filtrierbare Form des Scharlachvirus? Z. Hyg. 108, 354 (1927).
- — Weitere klinische und experimentelle Mitteilungen über den Scharlach. VIII. Ist eine bakteriologische Diagnose des Scharlachs möglich und für die Praxis zu fordern? Dtsch. med. Wschr. 1927, 1163.
- — Die bakteriologische Kontrolle der Scharlachrekonvaleszenten. Dtsch. med. Wschr. 1929, 1496.
- — u. L. ABRAHAM: Weitere experimentelle und klinische Untersuchungen über den Scharlach. V. Über die Veränderlichkeit der Scharlachstreptokokken. Z. Hyg. 108, 181 (1927).
- — u. S. TANNHAUSER: Kritisches zur Spezifität der Scharlachstreptokokken. Klin. Wschr. 1928, 1023.
- F. HELMANN u. L. ABRAHAM: Weitere klinische und experimentelle Untersuchungen über den Scharlach. XI. Über die Differenzierbarkeit der Scharlachstreptokokken mittels der komplementbindenden Antikörper des Rekonvaleszentenenserums. Z. Immun.forschg 61, 72 (1929).
- FUTAGI, YASUO: The SCHULTZ-CHARLTON phenomenon of serums immunized with 6 strains of streptococci from different sources. J. of orient. Med. 7, 65 (1927).
- GABRITSCHESKY, G.: Über Streptokokkenvaccine und deren Verwendung bei der Druse der Pferde und dem Scharlach des Menschen. Zbl. Bakter. I Orig. 41, 719, 844 (1906).

- GABRITSCHESKY, G.: Über Streptokokkenerytheme und ihre Beziehungen zum Scharlach. Berl. klin. Wschr. **1907**, 556.
- GATEWOOD: The DICK test. J. amer. med. Assoc. **83**, 494 (1924).
- GENTZEN: Scharlach und Schularzt auf Grund Königsberger Erfahrungen. Verh. dtsh.-russ. Scharlachkongr. Königsberg **1928**, 341.
- GEORGE, L. DE: Über die serologischen Beziehungen der hämolytischen Streptokokken zu den Scharlachstreptokokken. Profil. Med. (russ.) **5**, 12 (1926).
- GERSBACH: Die praktische Auswertung der neuen Scharlachforschungen. Volkswohlf. **1930**, 113.
- GLÄSER, L.: Zum Auslöschphänomen bei Scharlach- und Erysipelkranken. Trudy Gossudarstvennogo Inst. Med. Snanij **1927**, H. 1.
- GLEITSMANN: Über Scharlachentstehung und -verbreitung. Mschr. Kinderheilk. **34**, 443 (1926).
- GORDON, J. E.: Hämolytische Streptokokken in den oberen Luftwegen von Scharlachrekonvaleszenten. J. prevent. Med. **1**, 289 (1927).
- GORDON, M. H.: A serological study of haemolytic streptococci. Brit. med. J. **1**, 632 (1921).
- GRAHAM, R. H.: The DICK test. Publ. Health J. **16**, 7 (1925).
- GRAM, H. C.: Nyere undersøgelser over scarlagensfebreens aetologi og behandling. Ugeskr. Laeg. (dän.) **87**, 151 (1925).
- GRIFFITH, F.: Types of hemolytic streptococci in relation to scarlet fever. J. of Hyg. **25**, 385 (1926).
- Types of hemolytic streptococci in relation to scarlet fever (second report). J. of Hyg. **26**, 363 (1927).
- GROENEWALD, H.: Experimentelle Studien über die Änderung des Hämolysevermögens von Scharlach- und Erysipelstreptokokken. Z. Kinderheilk. **45**, 110 (1928).
- GRÖER, F. v.: Klinische Bemerkungen zu den neuesten Untersuchungen über die Scharlachätiologie. Polska Gaz. lek. **1926**, 260.
- Diskussionsbemerkungen zu den Vorträgen von GESIOROWSKI, LIPINSKI und SPARROW in der Lemberger Ärztesgesellschaft am 25. 2. 27. Feststellung der allergischen Natur des DICK-Testes. Polska Gaz. lek. **1927**, Nr 13.
- Patho- und Hygionese der Scharlacherkrankung im Lichte der Lehre von den Streptokokkengiften und Gegengiften. Verh. dtsh.-russ. Scharlachkongr. Königsberg **1928**, 80.
- Schlußwort zum Thema Scharlachätiologie. Verh. dtsh.-russ. Scharlachkongr. Königsberg **1928**, 159.
- Diskussionsbemerkungen. Verh. dtsh.-russ. Scharlachkongr. Königsberg **1928**, 182.
- Diskussion zum Vortrag KORSCHUNs über Scharlachschutzimpfung. Verh. dtsh.-russ. Scharlachkongr. Königsberg **1928**, 353.
- Das Scharlachproblem. Klin. Wschr. **1929**, 774.
- Scharlachprobleme. Jkurse ärztl. Fortbildg **20**, H. 10, 24 (1929).
- u. F. REDLICH: Experimentelles zur DICKschen Scharlachtheorie. Mschr. Kinderheilk. **37**, 558 (1927).
- GRUNKE, W.: Über die allergische Natur des DICK-Toxins. Med. Klin. **1929**, 1279.
- u. E. BARTH: Über die scharlachtoxischen Eigenschaften der hämolytischen Anginastreptokokken. Z. Hyg. **110**, 738 (1929).
- GUNN, W. and F. GRIFFITH: Bacteriological and clinical study of one hundred cases of scarlet fever. J. of Hyg. **28**, 250 (1928).
- GURWITZ, I.: Untersuchungen über die Beziehungen der hämolytischen Streptokokken zum Scharlach. Med. Klin. **1930 I**, 893.
- GUTFELD, F. v.: Die Lösung des Scharlachproblems. Z. ärztl. Fortbildg **1926**, 218.
- Wann darf man einen Diphtherie- bzw. einen Scharlachkranken als gesund entlassen? Z. ärztl. Fortbildg **1929**, 797.
- HACH, I. W. u. N. P. BORDZIŁOWSKAJA: Zur Frage des experimentellen Scharlachs. Vorläufige Mitt. Z. Hyg. **106**, 232 (1926).
- — Zur Frage des experimentellen Scharlachs. Vrač. Delo (russ.) **1926**, 1083.
- HAPPE, H. u. H. C. THIELE: Bakteriologisch-epidemische Scharlachuntersuchungen. Arch. Kinderheilk. **88**, 175 (1929).
- HARDY, G. C.: Scarlet fever immunity reactions in the relation to allergy. Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **25**, 725 (1928).

- HARTLEY, P.: Experiments on the purification and concentration of scarlet fever toxin. Brit. J. exper. Path. **9**, 259 (1928).
- HASENENOPF u. SALGE: Über Agglutination bei Scharlach. Jb. Kinderheilk. **58**, 218.
- HAUDUROY, P. et P. LESBRE: Les formes filtrantes des streptocoques. C. r. Soc. Biol. Paris **97**, 1394 (1927).
- HELBICH, H.: Zur Dauer der Übertragungsgefahr des Scharlachs. Dtsch. med. Wschr. **1927**, 1168.
- HELLER, ST.: Beiträge zur DICKSchen Impfung. Med. Klin. **1927**, 320.
- HENRY, H. and F. C. LEWIS: A measurement of immunity as determined in children and in adults by the intradermal titration of multiple doses of toxin. Lancet **1925 II**, 587.
- — On immunity to the toxin of streptococcus scarlatinae. A report to the med. Research Council. Lancet **1925 II**, 587.
- — On the toxin of streptococcus scarlatinae (with E. H. R. HARRIES, S. CHALMERS and W. M. MACFARLANE). Lancet **1925 I**, 710.
- HERROLD and R. TUNNICLIFF: Specific streptococcus agglutinins in concentrated scarlatinal serum. J. inf. Dis. **34**, 209 (1924).
- HERZBERG, H.: Über Streptokokkenbefunde im Rachen von Kindern. Mschr. Kinderheilk. **43**, 328 (1929).
- HERZBERG, K.: Neue bakteriologische Befunde beim Scharlach. Berl. mikrobiol. Ges., 11. Juni 1928.
- Neue bakteriologische Befunde beim Scharlach. I. Über sauerstoffscheue gramnegative Mikrokokken des Rachens. Zbl. Bakter. I Orig. **111**, 373 (1929).
- Neue bakteriologische Befunde beim Scharlach. II. Antikörper gegen Syzygiokokken im Blut Scharlachkranker. Zbl. Bakter. I Orig. **111**, 384 (1929).
- Intracutanreaktion mit Syzygiokokkenfiltrat und Phasenverlauf des Scharlachs. III. Mitt. über Scharlach. Zbl. Bakter. I Orig. **114**, 291 (1929).
- u. H. ZANTOP: Über den Prozentsatz von hämolysierenden Streptokokken in Rachen und Nase frischer Scharlachfälle. IV. Mitt. über Scharlachfälle. Zbl. Bakter. I Orig. **116**, 44 (1930).
- HIRSCH, C.: Zur Ätiologie des Scharlachs. Arch. Ohrenheilk. **122**, 133 (1929).
- HIRSZFELD, L.: Bericht über die Arbeiten betreffend die Scharlachätiologie, Pathogenese und Therapie, ausgeführt im staatlichen hygienischen Institut in Warschau. Seuchenbekämpfung **6**, 168 u. 215 (1929).
- M. MAYZNER u. F. PRZESMYCKI: Untersuchungen über Streptokokkengifte. Z. Immun.-forschg **57**, 414 (1928).
- HODGE, W. R.: Scarlet fever. Epidemiology and immunology. Publ. Health J. **16**, 1 (1925).
- HOOKE, S. B. and E. M. FOLLENSBY: Some properties of two active substances contained in certain scarlatinal streptococcus filtrates. Prelim. report. J. of Immunol. **15**, 601 (1928).
- HOWELL, K. M. and M. CORRIGAN: Skin reactions with bacterial filtrates of anhemolytic streptococcus, hemolytic streptococcus and B. typhosus. J. inf. Dis. **42**, 149 (1928).
- and M. WERNER: The opsonification test for the rapid identification of the streptococcus of scarlet fever. J. inf. Dis. **43**, 525 (1928).
- HÜNERMANN, C.: Zur Epidemiologie des Scharlachs. Dtsch. med. Wschr. **1929**, 733.
- ISABOLINSKY, M. u. V. GITOVIC: Zur Frage über die Rolle des Streptococcus in der Ätiologie des Scharlachs. Ž. eksper. Biol. i Med. (russ.) **10**, 96 (1928).
- u. J. LIPKIN: Über die DICK-Reaktion bei Scharlach. Z. Immun.forschg **45**, 296 (1925).
- JACOBOWITZ, L.: Über die DICKSche Reaktion mit besonderer Berücksichtigung des Auslöschphänomens. Zbl. inn. Med. **1927**, 602.
- JACOBSON, G.: Vergleichende Studien über Intracutanproben mit Filtraten von Scharlachstreptokokken- und anderen Streptokokkenkulturen. Acta paediatr. (Stockh.) **6**, 67 (1926).
- JAMES, G. R.: The relationship of streptococci to scarlet fever. J. of Hyg. **25**, 415 (1926).
- JELISUISKIJ, M. u. M. RASKOVSKAJA: Die Reaktion der Kaninchen auf intracutane Einführung von Scharlachstreptokokkentoxin. J. de Microbiol. **5**, 290 (1928) u. deutsche Zusammenfassung S. 319.
- JETTMAR, H. M. v.: Studien über die Vitalität der Scharlachstreptokokken. Z. Hyg. **107**, 265 (1927).

- JOCHMANN, G.: Bakterienbefunde bei Scharlach und ihre Bedeutung für den Krankheitsprozeß. *Z. klin. Med.* **56**, 316 (1905).
- JOE, A.: A clinical study of the DICK test. *Lancet* **1925 II**, 1321.
- JOHAN, B.: Scharlachabwehr durch DICK-Impfung. *Ref. Zbl. Kinderheilk.* **19**, 859 (1926).
- Die Scharlachprophylaxe nach der DICK'schen Methode. *Klin. Wschr.* **1926**, 2202.
- Erfahrungen mit der DICK'schen Scharlachhautprobe und der prophylaktischen Immunisierung. *Dtsch. med. Wschr.* **1926**, 1296.
- What conclusions can be drawn from the different degrees of the DICK skin test reactions? *J. of Immun.* **13**, 31 (1927).
- JONES, F. S.: Udder infection with streptococci of the scarlet fever type. III. The influence of milk on the growth of the scarlet fever streptococci. *J. of exper. Med.* **47**, 965 (1928).
- and R. B. LITTLE: Udder infection with streptococci of the scarlet fever type. I. Spontaneous and experimental udder infection. *J. of exper. Med.* **47**, 945 (1928).
- — II. A study of the scarlet fever type of streptococci isolated from the udder of the cow. *J. of exper. Med.* **47**, 957 (1928).
- JONIN, I. D. u. W. K. KOSMINA: Die Empfindlichkeit der Haut gegen Streptokokkenimpfstoff bei Scharlach und anderen Infektionskrankheiten. *Mikrobiol. J.* **4**, 39 (1927).
- JOVANOVIĆ, GJURA: Neuere Forschungen über Scharlach. *Jugosl. Z. Liječnicki Vjesnik* **48**, H. 8 (1926).
- JUDALEWITSCH, G.: Methode der bakteriologischen Rekonvaleszentenuntersuchung als eine der Maßnahmen der Scharlachbekämpfung. *Moskov. med. Ž.* **1929**, Nr 11—12.
- B. LESCHKOW u. O. BAUER: Scharlachübertragung und Lüftungsstationen. *Verh. dtsh.-russ. Scharlachkongr. Königsberg 1928*, 292.
- JUNDELL, I.: Beiträge zur Scarlatinafrage. *Acta paediatr. (Stockh.)* **5**, F. 1—2, 166 (1925).
- Über die neuen Scharlachforschungen und ihre praktischen Erfolge. *Sv. Läkartidn.* **1929 I**, 65 u. 96.
- JUNGBLUT, CL. W.: Scharlach. *Handbuch der pathogenen Mikroorganismen.* KOLLE und WASSERMANN, 3. erweiterte Aufl. Berlin: Fischer med. Buchhandel, H. Hornfeld 1928.
- KACZYNSKI, R.: Les groupes sanguines et les réactions de DICK et de SCHICK. *C. r. Soc. Biol. Paris* **95**, 933 (1926).
- KANEVSKAJA, M.: Streptokokken in den Hautschuppen bei Scharlachkranken. *Mikrobiol. J.* **4**, H. 3 (1927).
- Streptokokken im Rachen von Scharlachrekonvaleszenten. *Mikrobiol. J.* **5**, 49 (1927).
- KANEVSKAJA, S.: Diagnostische Bedeutung des Auslöschphänomens. *Prophyl. Med.* **7/8**, 15 (1926).
- KAPPUS, A.: Die Milchsäurebildung bei Scharlach- und gewöhnlichen Eiterstreptokokken. *Z. Hyg.* **107**, 697 (1927).
- KASARNOVSKAJA, S. u. M. KANEVSKAJA: Über die Variabilität der Scharlachstreptokokken. *J. de Microbiol.* **7**, 98 (1928) u. deutsche Zusammenfassung S. 162.
- KER, C. B., J. E. MCCARTNEY and J. MCGARRITY: The DICK-test for susceptibility to scarlet fever. *Lancet* **1925 I**, 230.
- KILLIAN, H.: Das Streptokokkenproblem. Beitrag zur Wirkung von Scharlachserum auf andere Streptokokkenkrankungen. *Dtsch. Z. Chir.* **203/04**, 602 (1927).
- KINLOCH, J. P., J. SMITH and J. S. TAYLOR: The newer knowledge of diphtheria and scarlet fever and its application in hospital practice and in community immunisation. *J. of Hyg.* **26**, 327 (1927).
- KINSELLA, R. A., O. GARCIA and J. WADE: Filtrates from scarlet fever and surgical hemolytic streptococcus infections. *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **24**, 889 (1927).
- KIRCHNER, O.: Versuche über die Wirkung der Filtrate von Scharlachstreptokokken und anderen Streptokokken auf die Kaninchencornea. *Z. Immun.forsch* **55**, 157 (1928).
- KIRKBRIDE, M. B. and M. W. WHEELER: Comparison of reactions in individuals to toxin prepared from three strains of scarlet fever streptococci. *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **22**, 85 (1924).
- — Reactions induced by intracutaneous injections of toxins of streptococci from scarlet fever. *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **22**, 86 (1924).

- KIRKBRIDE, M. B. and M. W. WHEELER: Studies on the toxins of the hemolytic streptococci associated with scarlet fever. *J. of Immun.* **11**, 417 u. 477 (1926).
- — Further observations of the toxins of hemolytic streptococci. *J. of Immun.* **8**, 19 (1927).
- — Hemolytic streptococcus carriers, their relation to the spread of scarlet. *J. amer. med. Assoc.* **89**, 1394 (1927).
- KLEIN, E.: Weitere Mitteilungen über beim Scharlach vorkommende Bakterien. *Zbl. Bakter. I Orig.* **25**, 776 (1899).
- KLEINSCHMIDT, H.: Über die DICKsche Reaktion. *Klin. Wschr.* **1925**, 2334.
- Die DICKsche Reaktion. *Verh. dtsh.-russ. Scharlachkongr. Königsberg 1928*, 167.
- KLINGBERG, O.: Soll die Entlassung von Scharlachrekonvaleszenten von bakteriologischen oder klinischen Gesichtspunkten abhängig gemacht werden? *Münch. med. Wschr.* **1929**, 1833.
- KLOTZ, L.: Soll die Entlassung eines Scharlachrekonvaleszenten vom bakteriologischen Befund abhängig gemacht werden? *Münch. med. Wschr.* **1929**, 882.
- KLOTZ, M.: Sollen Diphtherie und Scharlach sanitätspolizeilich wie Masern und Keuchhusten behandelt werden? *Dtsch. med. Wschr.* **1929**, 1228.
- KNIASEFF, N. N. u. L. W. ALEXANDROWA-PORTNIAGINA: Die hämolytischen Eigenschaften der Scharlachstreptokokken. *Profil. Med. (russ.)* **1926**, Nr 3.
- KOLF: Altes und Neues vom Scharlach. *Z. ärztl. Fortbildg* **1930**, 81.
- KOLMER, J. H.: Complement deviation in scarlet fever with comparative studies of the Wassermann and Noguchi systems. *J. of exper. Med.* **14**, 235 (1911).
- A note on the bacterial examination of lymph glands in scarlet fever. *Amer. J. Dis. Childr.* **2**, 329 (1911).
- A study of streptococcus antibodies in scarlet fever with special reference to complement fixation reaction. *Arch. int. Med.* **9**, 220 (1912).
- KOROBKOWA, E. u. S. MITIN: Charakteristik der während der Epidemie 1925—1926 dargestellten Scharlachstreptokokken. *Vestn. Mikrobiol. (russ.)* **6**, 19 (1927).
- — Die Verbreitungswege des Scharlachstreptococcus. *Vestn. Mikrobiol. (russ.)* **6**, 414 (1927).
- — Zur Frage des experimentellen Scharlachs bei Tieren. *Vestn. Mikrobiol. (russ.)* **7**, 46 (1928).
- — Gesunde Bacillenträger des hämolytischen Scharlachstreptococcus. *Vestn. Mikrobiol.* **8**, 121 (1929) u. französische Zusammenfassung S. 221.
- KOBSCHEUN, S. W., W. A. KRESTOWNIKOWA u. E. M. RJACHINA: Über spezifische Substanzen im Scharlachstreptokokkentoxin. *Mikrobiol. Ž. (russ.)* **8**, H. 1 (1929).
- — — Über die spezifische Substanz des Scharlachstreptokokkentoxins. *Z. Immun.forschg* **61**, 289 (1929).
- — — Über den spezifischen Stoff des Scharlachstreptokokkentoxins. *Mikrobiol. Ž. (russ.)* **8**, 5 (1929) u. englische Zusammenfassung S. 111.
- KRAHN, H.: Die Epidemiologie von Scharlach und Diphtherie im Freistaat Sachsen in den letzten 50 Jahren. *Z. Hyg.* **109**, 328 (1928).
- KRAMÁR, E. u. D. FRANZISZCZI: Über die neue Auffassung des Scharlachs. DICK-Reaktion. Toxische Streptokokken bei Nichtscharlachkranken. Intracutan-Immunisierungsversuche. *Mshr. Kinderheilk.* **33**, 421 (1926).
- KRASSNOW, F., R. G. FREEMAN and E. G. MILLER: Studies of the formation of the streptococcus toxin. *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **22**, 467 (1925).
- KRAUS, R.: In welcher Beziehung steht der Streptococcus haemolyticus zum Scharlach? *Wien. klin. Wschr.* **1927**, 391.
- KRSTULOVIC, E.: Vergleichende Untersuchungen über das DICK-Test. *Mshr. Kinderheilk.* **33**, 120 (1926).
- KRUEGER, A. P. and H. T. TAMADA: The isoelectric point of the DICK-toxin. *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **27**, 133 (1929).
- KUNDRATITZ, K.: Zur Ätiologie des Scharlachs. *Med. Klin.* **29**, 1105 (1926).
- Über den Wert der DICKschen Intracutanprobe beim Scharlach. *Z. Kinderheilk.* **40**, 573 (1926).
- KUNZ, H. u. E. NOBEL: Die DICKsche Hautreaktion als Prüfung der Scharlachimmunität. IV. *Mitt. Z. Kinderheilk.* **42**, 372 (1926).

- KUSTANOWITSCH, B.: Über die Verbreitung hämolytischer Streptokokken in der Luft und der Außensphäre in der Umgebung von Scharlachkranken. *Vrač. Delo* (russ.) **1929**, Nr 23.
- LANGER, HANS: Serologische Scharlachdiagnose (Komplementbindungsreaktion bei Scharlach). *Dtsch. med. Wschr.* **1928 II**, 1239.
- LEES, H. D.: The DICK test with active and passive immunization for scarlet fever. *J. amer. med. Assoc.* **88**, 1133 (1927).
- LEVADITI, C.: Streptocoques et plaies de guerre. *C. r. Soc. Biol. Paris* **81**, 406 (1918).
— Réaction de l'organisme au cours de l'évolution des plaies streptococciques. *C. r. Soc. Biol. Paris* **81**, 409 (1918).
- LICHTENSTEIN, A.: A contribution to the question of the etiology of scarlatina. *Acta paediatr. (Stockh.)* **7**, Suppl. 2, 106 u. 129 (1928).
- LIÉGEOIS, M. et J. FRICKER: Prophylaxie de la scarlatine par le contrôle bactériologique des convalescents. *Presse méd.* **1929 II**, 1200.
- LINDEN, H.: Epidemiologische und experimentelle Untersuchungen zur Streptokokken-ätiologie des Scharlachs. *Zbl. Bakter. I Orig.* **116**, 113 (1930).
- LIPINSKI, W.: Beitrag zur Bakteriologie und Epidemiologie des Scharlachs. *Med. doświadc. i społ.* **5**, H. 5/6 (1925).
— Bakteriologie des Scharlachs. *Polska Gaz. lek.* **1926**, 251.
— Die DICKsche Reaktion zu Beginn des Scharlachs und während der Rekonvaleszenz und deren diagnostische Bedeutung. *Polska Gaz. lek.* **1926**, 264.
- LIPOWSKA, L., S. SIERAKOWSKI et H. SPARROW: Ultrafiltration des toxines scarlatineuses. *C. r. Soc. Biol. Paris* **97**, 954 (1927).
- LOPATIZKI, R.: Zur Kenntnis des DICKschen Scharlachtoxins. *Jb. Kinderheilk.* **126**, 241 (1930).
- LORENZ, E. u. E. NOBEL: Die DICKsche Hautreaktion als Prüfung der Scharlachimmunität. VI. Mitt. Vergleichende Untersuchungen mit Toxinen verschiedener Progenien. *Z. Kinderheilk.* **44**, 108 (1927).
- LUKÁCS, J.: Über die Kälteresistenz des DICK-Toxins. *Wien. klin. Wschr.* **1927**, 1107.
- MACKIE, T. J. and D. G. S. McLACHLAN: The preparation of „purified“ toxin from blood bouillon cultures of streptococcus scarlatinae. *Brit. J. exper. Path.* **7**, 41 (1926).
— — Experimental sensitization to culture filtrates of streptococcus scarlatinae. *Brit. J. exper. Path.* **8**, 129 (1927).
- MAIR, W.: On the etiology of scarlet fever. *J. of Path.* **20**, 365 (1915/16).
— An immunity reaction in scarlet fever. *Lancet* **1923**, 1390.
- MALMBERG, N. and G. JACOBSON: Investigations on cutaneous reaction in scarlatina. *Acta paediatr. (Stockh.)* **7**, Suppl. Nr 2, 119, 129 (1928).
- MANDELBAUM: Die Ätiologie des Scharlachs. *Münch. med. Wschr.* **1927**, 1903.
— Über die Ätiologie des Scharlachs. *Verh. dtsch.-russ. Scharlachkongr. Königsberg* **1928**, 147.
- MARKOS, G.: Ein Beitrag zur endgültigen Lösung des Scharlachproblems. *Arch. Kinderheilk.* **90**, 95 (1930).
- MARTIN, R. et A. LAFAILLE: Action de produits scarlatineux filtrés sur l'agglutinabilité des streptocoques non scarlatineux et de divers microbes par le sérum de convalescents de scarlatine. *Presse méd.* **1926**, 840.
- MASLAKOWETZ, P.: Streptococcus als Scharlacherreger. *Gig. i Épidem. (russ.)* **3**, 16 (1928).
- MAURER, S.: Scharlachepidemie oder Angina exanthematica? *Wien. med. Wschr.* **1930 I**, 592.
- McENTEE, J. C. J.: Observations on the DICK-test. *Brit. J. Childr. Dis.* **24**, Nr 280/82, 91 (1927).
- McLACHLAN, D. G. S.: The specific toxigenic properties of hemolytic streptococci from scarlet fever and other sources. *J. of Hyg.* **26**, 84 (1927).
— and T. J. MACKIE: A serological study of the hemolytic streptococci associated with scarlatina. *J. of Hyg.* **27**, 225 (1928).
- MEYER, FR.: Über ein neues Scharlachserum. *Dtsch. med. Wschr.* **1928**, 1328.
- MEYER, S.: Der Scharlach als anaphylaktisches Phänomen. *Dtsch. med. Wschr.* **1923**, 509.
— Experimentelle Studien über die Ätiologie des Scharlachs. *Mshr. Kinderheilk.* **29**, 324 (1925).

- MEYER, S.: Zu den neueren Untersuchungen über die Ätiologie des Scharlachs. Dtsch.-russ. med. Z. 4, 346 (1927).
- Kritisches zu der DICKschen Scharlachlehre auf Grund klinischer Beobachtungen und experimenteller Ergebnisse. Z. Kinderheilk. 43, 285 (1927).
- Über Streptokokkentoxine und -antitoxine. Z. Kinderheilk. 45, 105 (1928).
- Zur Ätiologie und Pathogenese des Scharlachs. Verh. dtsh.-russ. Scharlachkongr. Königsberg 1928, 98.
- MIRAVENT, J. M. u. E. CHIODI: Praktischer Wert der DICKschen Reaktion. Ihre Beziehungen zur Immunität bei Scharlach. Semana méd. 1929 I, 1515.
- MITTELMANN: Über die DICKsche Probe und die Immunisierung gegen Scharlach. Vrač. Delo (russ.) 1926, Nr 7.
- MOLTKE, O. et K. A. POULSEN: Recherches sur la réaction de DICK pratiquée avec diverses toxines. C. r. Soc. Biol. Paris 103, 93 (1930).
- MOMMSEN, H.: Scharlachproblem. Med. Welt 1929, 780.
- MORIWAKI, G.: Identification of scarlet fever rash with experimental rash caused by toxin of hemolytic streptococci associated with scarlet fever. Jap. med. World 7, 322 (1927).
- Scarlet fever rash and toxin of hemolytic streptococci. China med. J. 42, 286 (1928).
- The specificity of scarlatinal hemolytic streptococci with special reference to the formation of rash developing substances. J. Bacter. 18, 139 (1929).
- MORIWAKI, JOJI, YASUO FUTAGI, SOYO HOSHIZAKI and YOSHIO TANAKA: Studies in scarlet fever. IV. On the relation between the DICK test and the SCHULTZ-CHARLTON phenomenon in scarlet fever recidivation. J. of orient. Med. 6, 119.
- MOSER: Über die Behandlung des Scharlachs mit einem Scharlachstreptokokkenserum. Wien. klin. Wschr. 1902, 1053.
- u. v. PIRQUET: Agglutination von Scharlachstreptokokken durch menschliches Serum und durch Pferdeserum. Wien. klin. Wschr. 1902, 1086.
- NAUMANN, v.: Über die Komplementbindungsreaktion bei Scharlach. Z. Kinderheilk. 48, 157 (1929).
- NESBIT, O. B.: DICK test and immunization against scarlet fever. J. amer. med. Assoc. 84, 805 (1925).
- NICHOLLS, E. E.: Studies in scarlet fever. III. Infections with streptococcus scarlatinae in persons with scarlatinal antitoxic immunity. J. clin. Invest. 3, 411 (1926).
- The persistence of streptococcus scarlatinae in the throat of convalescent scarlet fever patients. Amer. J. Hyg. 7, 84 (1927).
- NICOLLE, CH., E. CONSEIL et P. DURAND: L'agent de la scarlatine. C. r. Acad. Sci. Paris 182, 1002 (1926).
- — — Recherches experimentales sur la scarlatine. Arch. Inst. Pasteur Tunis 15, 229 (1926).
- NOBÉCOURT, P., R. MARTIN et P. R. BIZE: Sur la nature des streptocoques isolés dans certaines complications de la scarlatine. Presse méd. 1928, 177.
- NOBEL, E. u. H. OREL: Die DICKsche Hautreaktion als Prüfung der Scharlachimmunität. Z. Kinderheilk. 40, 96 (1926).
- — Die DICKsche Hautreaktion als Prüfung der Scharlachimmunität. II. Mitt. Z. Kinderheilk. 41, 294 (1926).
- u. F. SCHÖNBAUER: Die DICKsche Hautreaktion als Prüfung der Scharlachimmunität. III. Mitt. Z. Kinderheilk. 42, 248 (1926).
- — Die DICKsche Hautreaktion als Prüfung der Scharlachimmunität. V. Mitt. Erfahrungen bei der Immunisierung mit DICK-Toxin. Z. Kinderheilk. 42, 622 (1926).
- O'BRIEN, R. A.: Scarlet fever. DICK and SCHULTZ-CHARLTON tests, active and passive immunity. The Med. Officer, 3. April 1926.
- The relation of streptococci of scarlet fever and its complications. Brit. med. J., 18. Sept. 1926.
- The titration of scarlet fever toxin. J. of Hyg. 29, 357 (1930).
- and C. OKELL: Some problems connected with the DICK test. Lancet 1925 II, 1327.
- OKELL, C. C. and E. M. BAXTER: The DICK reaction in scarlet fever. J. of Path. 27, 342 (1924).
- and H. J. PARISH: The DICK test in scarlet fever. Lancet 1925 I, 712.
- — The relationship of scarlet fever to other streptococcal infections. Lancet 1928 I, 748.

- PANAITESCU, V. u. V. ALBESCU: Untersuchungen über die Dicksche Reaktion und ihre Spezifität. *Rev. Ştiinţ. med. (rum.)* **15**, Nr 10, 886.
- PARAF, J.: Recherches sur la toxine-streptococcique et la réaction de DICK. *Bull. Soc. méd. Hôp. Paris* **1925**, 395.
- La réaction de DICK en cours de la rougeole. *Bull. Soc. méd. Hôp. Paris* **50**, 506 (1926).
- PARISH, H. J. and C. C. OKELL: Haemolytic streptococcal infections in the rabbit. *Lancet* **1928 I**, 746.
- PARK, W. H.: Scarlet fever etiology, prevention by immunization and antitoxic treatment. *J. amer. med. Assoc.* **85**, 1180 (1925).
- and R. GOLDSCHMIDT-SPIEGEL: Complexity of the scarlet fever toxin and antitoxin. A preliminary report. *J. of Immun.* **10**, 829 (1925).
- PARR, L. W. and M. S. AVERY: The relation of the DICK test to the prevalence of scarlet fever in Grand Lebanon. *J. prevent. Med.* **1**, 529 (1927).
- PASCHEN, E.: Zur Scharlachdiagnose. *Dermat. Wschr.* **68**, 343 (1919).
- PAUNZ, J. u. E. CSOMA: Untersuchungen über die DICK-Reaktion beeinflussende Faktoren. *Jb. Kinderheilk.* **115**, 95 (1927).
- — Über den Zusammenhang der Dickschen Hautprobe mit dem Streptokokkenantitoxingehalt des Blutserums. *Jb. Kinderheilk., F.* **69 III**, 119, 324 (1928).
- — Entsteht die Scharlachimmunität der Neugeborenen auf placentarem Wege oder durch die Lactation? *Jb. Kinderheilk.* **126**, 181 (1930).
- PERKINS, R. G.: Active immunisation in scarlet fever. *J. amer. med. Assoc.* **89**, 1239 (1927).
- PETERS, B. A. and S. F. ALLISON: Some observations on the DICK test. *Brit. med. J.* **1928**, Nr. 3522, 4.
- PILOT, I. and D. J. DAVIS: Hemolytic streptococci in the faucial tonsil and their significance as secondary invaders. *J. inf. Dis.* **24**, 396 (1919).
- and R. E. WESTLUND: A toxin-producing hemolytic streptococcus from septicemia. *J. inf. Dis.* **41**, 208 (1927).
- PLACE, E. H. et A. BOURCART: Réaction de l'organisme humain à la toxine scarlatineuse de DICK en fortes doses. *Schweiz. med. Wschr.* **7**, 90 (1926).
- PREISICH, K.: Die Scharlachfrage. *Gyógyászat (ung.)* **1928 II**, 1050.
- Immunitätsforschung bei Scharlach und Diphtherie. *Med. Klin.* **1929 II**, 1324.
- PRISTON, J. L.: The relation of streptococci to scarlet fever. *Med. Sci.* **12**, 450 (1925).
- PROGULSKI, St. u. F. REDLICH: Ist der DICK-Test als zuverlässiges Kriterium des Immunitätszustandes bei Scharlach zu betrachten? *Mschr. Kinderheilk.* **37**, 564 (1927).
- PRYER, R. W.: The cause of scarlet fever. *Amer. J. publ. Health* **15**, 847 (1925).
- RADONEWITSCH, O.: Über die Entlassung der Scharlachrekonvaleszenten aus Krankenhäusern bei negativen Streptococcus haemolyticus-Befunden. *Vrač. Delo (russ.)* **1929**, Nr 18.
- RAMON, G., R. MARTIN et A. LAFAILLE: Contribution à l'étude de l'immunité vis-à-vis du streptocoque dit scarlatineux. *C. r. Acad. Sci. Paris* **186**, 1452 (1928).
- RAMSINE, S.: Sur les formes filtrables des streptocoques et sur la nature de la toxine de DICK. *C. r. Soc. Biol. Paris* **94**, 1010 (1926).
- RAPPOLD: Untersuchungen über die Lebensdauer, Veränderung der Wachstumsform und die Mäusepathogenität der sog. hämolytischen Scharlachstreptokokken. *Zbl. Bakter. I Orig.* **114**, 545 (1929).
- RASCHKOWSKA, M.: Zur Frage der Filtrierbarkeit der Scharlachstreptokokken. *Zbl. Bakter. I Orig.* **105**, 462 (1928).
- REDLICH, F.: Über Scharlach- und Masernprophylaxe nach Caronia. *Seuchenbekämpfer* **1925**, 276.
- REICH, E. u. J. TEICHMANN: Zur Frage der Prophylaxe des Scharlachs. Über den Nachweis des Scharlachstreptococcus bei Kranken und Rekonvaleszenten mittels der Blutplatte durch Anhusten. *Wien. klin. Wschr.* **1927**, 521.
- — Weitere Studien über Scharlachtoxine und deren Auswertung. *Zbl. Bakter. I Orig.* **104**, 197 (1927).
- REICHE, F.: Die Streptokokkengese des Scharlachs und seine Behandlung mit Scarla-Streptoserin. *Med. Klin.* **1929**, 1657.
- REICHENMILLER, H.: Über das Vorkommen des Streptococcus haemolyticus (SCHOTT-MÜLLER) im Rachen und auf den Tonsillen von anscheinend gesunden Personen. *Münch. med. Wschr.* **1926**, 2117.

- REITER, H.: Bedeutung stummer Infektion und stummer Immunität für die Epidemiologie des Scharlachs. *Z. Hyg.* **109**, 305 (1928).
- RENČ, V.: Die Koinkidenz des Streptococcus bei Scharlach. *Čas. lék. česk.* **1927**, 342.
- RESNICOV, A. u. P. KUPERSTEIN: Agglutination der Scharlachstreptokokken. *Mikrobiol. J.* **4**, H. 3 (1927).
- — N. GORDIAN u. M. BARDACH: Über das Ansteigen der Scharlachstreptokokkenagglutinine im Blute Scharlachkranker. *J. de Microbiol.* **7**, 95 (1928) u. französische Zusammenfassung S. 161.
- RHOADS, P. S.: The incidence of scarlet fever streptococci in throats of diphtheria patients. *J. inf. Dis.* **41**, 377 (1927).
- RISKIN, J. L.: Scharlachfieber und Angina. *Münch. med. Wschr.* **1929**, 1913.
- ROBERTSON, A. F.: An institutional outbreak of scarlet fever. The skin test for susceptibility. *J. amer. med. Assoc.* **1925**, 1801.
- ROLLESTON, J. D.: The history of scarlet fever. *Brit. med. J.* **1928**, Nr 3542, 926.
- ROSEN, P. and KOROBICINA: The scarlet fever toxin and the DICK test. *J. amer. med. Assoc.* **84**, 1476 (1925).
- et KRITCH: La scarlatine expérimentale chez le lapin. *Presse méd.* **1927**, 103.
- SADOWSKI P. B. and KOROBICINA: Further studies of the DICK test. *J. amer. med. Assoc.* **85**, 1728 (1925).
- ROSENOW, E. C.: The precipitin reaction in the identification of scarlatinal hemolytic streptococcus infection. *J. inf. Dis.* **39**, 141.
- A precipitating and neutralizing scarlatinal antistreptococcus horse serum. *J. inf. Dis.* **36**, 525 (1925).
- RUDDER, B. DE: Epidemiologische Probleme beim Scharlach. *Münch. med. Wschr.* **1927**, 223.
- Scharlachprobleme. *Med. Klin.* **1927**, 141.
- Diskussion zum Thema Ätiologie. *Verh. dtsch.-russ. Scharlachkongr. Königsberg* **1928**, 159.
- SACQUÉPÉE, E. et PH. LÈSBRE: Toxines des streptocoques hémolytiques et réaction de DICK. *Presse méd.* **1927**, 775.
- — et G. BOUET: Intradermo-réactions aux toxines streptococciques chez le cobaye. *C. r. Soc. Biol. Paris* **97**, 29 (1927).
- et M. LÉGEVOIS: Sur le rôle du streptocoque dans la scarlatine. *Presse méd.* **1929**, 1422.
- — et J. FRICKER: Recherches sur l'agglutinabilité conférée aux streptocoques par les filtrates de produits scarlatins. *C. r. Soc. Biol. Paris* **100**, 1187 (1929).
- — — Agglutination de streptocoques d'origines diverses par le sérum de lapins préparés à l'aide de streptocoques entraînés par culture en filtrates d'urine scarlatin. *C. r. Soc. Biol. Paris* **101**, 361 (1929).
- — — Sur l'agglutination des streptocoques scarlatineux et chirurgicaux. *C. r. Soc. Biol. Paris* **101**, 559 (1929).
- SALGE, B.: Scharlach. Spezielle Pathologie und Therapie innerer Krankheiten von KRAUS u. BRUGSCH, Bd. 2. Berlin: Urban & Schwarzenberg 1919.
- SAVCHENKO: Preparation of scarlatinal serum. *Zit. nach Park. Russ. Wratsch.* **25**, 797 (1905).
- SCHABER, H.: Scharlachfragen. *Münch. med. Wschr.* **1927**, 1531.
- SCHLEISSNER, F.: Zur Frage der Komplementbindung bei Scharlach. *Wien. klin. Wschr.* **1908**, 1375.
- SCHLOSSMANN, A. u. S. MEYER: Scharlach. *Handbuch für Kinderheilkunde von PFAUNDLER u. SCHLOSSMANN*, Bd. 2, S. 81. 1923.
- SCHOTTMÜLLER, H.: Zur Ätiologie und Klinik des Scharlachs. *Verh. dtsch.-russ. Scharlachkongr. Königsberg* **1928**, 108.
- Über Scharlach. *Münch. med. Wschr.* **1929**, 615 u. 670.
- SCHULTZ, W.: Die Hautreaktion von DICK und SCHICK nach klinischen Gesichtspunkten. *Arch. Kinderheilk.* **80**, 287 (1927).
- u. W. CHARLTON: Serologische Beobachtungen am Scharlachexanthem. *Z. Kinderheilk.* **17**, 328 (1918).
- SDRAWOSMYSLOW, W.: Der Erreger des Scharlachs (vorläufige Mitteilung). *Vrač. Delo (russ.)* **1929**, Nr 8.

- SÉDALLIAN, P. et J. CLAVEL: Étude sérologique de huit souches de streptocoques scarlatineux. C. r. Soc. Biol. Paris **101**, 1155 (1929).
- SELIGMANN, E.: 12. Tagung der Deutschen Vereinigung für Mikrobiologie in Wien 1927. Aussprache: „Haben die neueren Forschungsergebnisse praktische Bedeutung für die Scharlachbekämpfung gewonnen?“. Zbl. Bakter. I Orig. **104**, 203 (1927).
- Zur Epidemiologie des Scharlachs in Berlin. Verh. dtsch.-russ. Scharlachkongr. Königsberg **1928**, 51.
- Streptokokkenkontrolle bei Scharlachrekonvaleszenten. Ergebnis einer Sammelforschung in Berlin. Dtsch. med. Wschr. **1929 II**, 1184.
- H. ALTHERTHUM u. A. DINGMANN: Epidemiologische Studien in Massenquartieren. II. Scharlach, Scharlachschutzimpfung und DICK-Test. Dtsch. med. Wschr. **1926**, 1812.
- u. A. DINGMANN: Epidemiologische Studien in Massenquartieren. III. Gruppendurchsuchung, Scharlachschutzimpfung, Masernschutzimpfung, Inkubationszeiten. Dtsch. med. Wschr. **1927**, 1425.
- SHERWOOD, N. P.: Studies on the DICK test and agglutination reaction in a series of university students. J. of Immun. **11**, 323 (1926).
- The effect on the DICK test of retesting with strong (1 : 50) toxin. J. of Immun. **11**, 331 (1926).
- C. NIGG and L. BAUMGARTNER: Studies on the DICK test and natural immunity to scarlet fever among the american indians. J. of Immun. **11**, 343 (1926).
- SHINN, L. E.: On the purification and concentration of scarlet fever toxin. J. inf. Dis. **46**, 76 (1930).
- SILCOCK, F. A.: The DICK test at a fever hospital. Lancet **1925 II**, 1324.
- SINDONI, M. B.: Über die Anwesenheit des spezifischen Erregers des Scharlachs im Ausschlag und in den Schuppen. Pediatr. **31**, 858 (1923).
- Caratteri morfologici e culturali del germe della scarlattina. Pediatr. **32**, 1193 (1924).
- Über experimentellen Scharlach. Rinasc. med. **5**, 99 (1924).
- Über die Ätiologie der exanthematischen Krankheiten. Dtsch. med. Wschr. **1925**, 945.
- SMIRNOWA-SAMKOWA, A.: Über die pathologische Anatomie, Histologie und den Erreger des Scharlachs. Vrač. Delo (russ.) **1926**, Nr 12/13, 1089.
- Zur Frage nach dem Scharlacherreger. Virchows Arch. **261**, 821 (1926).
- Weitere Untersuchungen zur Frage nach dem Scharlacherreger. Virchows Arch. **265**, 1 (1927).
- SMITH, J.: The serological classification of hemolytic streptococci obtained from cases of scarlet fever. J. of Hyg. **25**, 165 (1926).
- The exotoxins of the hemolytic streptococci. J. of Path. **30**, 651 (1927).
- Further studies on the serological classification of hemolytic streptococci. J. of Hyg. **26**, 420 (1927).
- The agglutination of hemolytic streptococci by sera from cases of scarlet fever. J. of Hyg. **26**, 434 (1927).
- The modification of scarlatinal toxin by formaldehyde. Brit. J. exper. Path. **9**, 49 (1928).
- SMYTHE, M. G. and O. B. NESBIT: The DICK test and immunization against scarlet fever in the public schools of Gary, Indiana. J. prevent. Med. **2**, 243 (1928).
- SPARROW, H.: Recherches sur la scarlatine. Immunisation active. C. r. Soc. Biol. Paris **94**, 1095 (1926).
- et J. CELAREK: Immunisation contre la scarlatine à l'aide de l'anatoxine scarlatineuse. C. r. Soc. Biol. Paris **97**, 957 (1927).
- R. ZAJDEL et S. SIERAKOWSKI: Sur la précipitation des toxines scarlatineuses à un ph convenable. C. r. Soc. Biol. Paris **102**, 103 (1929).
- SSISSAK, M.: Zur Biologie des Scharlachstreptococcus. Ukraïn. med. Visti **1926**, Nr 1, 149 u. deutsche Zusammenfassung, S. 156.
- STEINFELD, E.: A scarlatinoid infection due to streptococcus viridans. J. amer. med. Assoc. **87**, 240 (1926).
- STEVENS, F. A.: Unusual instances of infection with streptococcus scarlatinae. J. amer. med. Assoc. **88**, 348 (1927).
- The occurrence of staphylococcus aureus infection with a scarlatiniform rash. J. amer. med. Assoc. **88**, 1957 (1927).

- STEVENS, F. A. and A. R. DOCHEZ: The study of hemolytic streptococci associated with scarlet fever. *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **21**, 39 (1923).
- — Studies on the biology of streptococcus. III. Agglutination and absorption of agglutinin with streptococcus scarlatinae. *J. of exper. Med.* **40**, 253 (1924).
- — Studies on the biology of streptococcus. IV. The occurrence of streptococcus scarlatinae in convalescence and in the complications of scarlet fever. *J. of exper. Med.* **40**, 493 (1924).
- — Occurrence of throat infections with streptococcus scarlatinae without rash. *J. amer. med. Assoc.* **86**, 1110 (1926).
- — The epidemiology of scarlatinal throat infections sine exanthemate. *J. amer. med. Assoc.* **87**, 2137 (1926).
- — Studies on the biology of streptococcus. V. Antigenic relationship between strains of streptococci from scarlet fever and erysipelas. *J. of exper. Med.* **43**, 379 (1926).
- — Cutaneous reactions with streptococcus filtrates in rabbits rendered allergic with extracts of guinea pig kidneys. *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **24**, 429 (1927).
- STRÖSSNER, E.: Scharlachsutzimpfungen mit Streptococcus haemolyticus-Vaccine und DICK-Reaktion. *Dtsch. med. Wschr.* **1926**, 1470.
- Über die DICK-Probe und Schutzimpfungen gegen Scharlach. *Seuchenbekämpfung* **1926**, 226.
- Über das Verhalten des nach Streptokokkenimpfung negativ gewordenen DICK-Testes nach zwei Jahren. *Dtsch. med. Wschr.* **1928**, 473.
- SZIRMAL, F.: Über die biologische Sonderstellung der Scharlachstreptokokken. *Klin. Wschr.* **1927**, 1902.
- u. B. JACBOVICIS: Experimentelle Untersuchungen zur Frage der Ätiologie des Scharlachs und der Masern. *Jb. Kinderheilk.* **111**, 331 (1926).
- SZONTAGH, F. v.: Über das wesentliche Moment in der Pathogenese des Scharlachfiebers. *Verh. dtsh.-russ. Scharlachkongr. Königsberg* **1928**, 7.
- TEICHMANN, J.: Experimentelle Prüfung des DICK-Toxins. *Z. Immun.forschg* **48**, 466 (1926).
- TEZNER, O. u. H. REITER: DICK-Test als allergische Reaktion. *Mschr. Kinderheilk.* **44**, 511 (1929).
- u. G. UNGAR: Die Verwertbarkeit DICKscher Hautreaktion. *Wien. klin. Wschr.* **1927**, 616.
- TOBLER, W., E. TOMARKIN u. P. HAUSWIETH: Über das Verhalten der Streptokokken im Scharlachmilieu. *Zbl. Bakter. I Orig.* **110**, Beih., 60 (1929).
- TODOROVIĆ, K.: Über die Ätiologie des Scharlachs. *Srpski Arch. Lekarst.* **31**, 117 (1929) u. französische Zusammenfassung S. 206.
- TOMCIK, J.: Die DICKsche Reaktion bei Scharlach und bei Streptokokkeninfektionen. *Česká Dermat.* **1926**, 200.
- TOOMEY, J. A.: Reappearance of a positive DICK test. *J. amer. med. Assoc.* **87**, 941 (1926).
- Studies in scarlet fever. V. Skin blanching by commercial antitoxins. *Amer. J. Dis. Childr.* **35**, 607 (1928).
- BRAUN and HALPERIN: Studies in scarlet fever. *Amer. J. Dis. Childr.* **33**, 197 (1927).
- and J. A. GAMMEL: Studies in scarlet fever. IV. Amato bodies in scarlet fever. *Amer. J. Dis. Childr.* **34**, 841 (1927).
- TOYODA, TARO, JOJI MORIWAKI and YASUO FUTAGI: Studies in scarlet fever. III. The relation between the SCHULTZ-CHARLTON blanching test and the DICK test. *J. of orient. Med.* **6**, 103 (1927) u. englische Zusammenfassung S. 12.
- — Experiences with the DICK test. Heat labile and heat stabile constituents of DICK toxin. *Lancet* **1930 I**, 73.
- — and MORIHITO TAKEDA: Studies in scarlet fever. II. The specific value of the DICK test in determining susceptibility to scarlet fever. *J. of orient. Med.* **6**, 67 (1927) u. englische Zusammenfassung S. 9.
- TAKESHI SATAKE u. MORIHITO TAKEDA: Experimentelle Untersuchungen über den Scharlach und kritische Betrachtungen über den Standpunkt DICKs zur Ätiologie dieser Krankheit. *Trans. far-east. Assoc. trop. Med. Tokyo* **2**, 471 (1925).
- — YASUO FUTAGI, JOJI MORIWAKI and MORIHITO TAKEDA: Studies in scarlet fever. I. Application of the DICK test to normal persons in relation to scarlet fever in Manchuria. *J. of orient. Med.* **6**, 37 (1927) u. englische Zusammenfassung S. 6.

- TRASK, J. D.: Scharlachstudien. I. Der Scharlachtoxingehalt des Blutes von Scharlachkranken. *J. clin. Invest.* **3**, 391 (1926).
- and F. G. BLAKE: Observations on the presence of a toxic substance in the blood and urine of patients with scarlet fever. *J. of exper. Med.* **90**, 381 (1924).
- TUNNICLIFF, R. C.: The streptococco-opsonic index in scarlatina. *J. inf. Dis.* **6**, 304 (1907).
- Specific nature of the hemolytic streptococcus of scarlet fever. *J. amer. med. Assoc.* **74**, 1386 (1920).
- The identification of the streptococcus of scarlet fever. *J. amer. med. Assoc.* **87**, 625 (1926).
- Effect of drying on the specificity of scarlet fever streptococci. *J. inf. Dis.* **41**, 272 (1927).
- Streptococci from scarlet fever, erysipelas and septic sore throat, the effect on chocolate agar, preliminary report. *J. amer. med. Assoc.* **94**, 1213 (1930).
- and T. T. CROOKS: The healthy carrier in scarlet fever. *J. amer. med. Assoc.* **92**, 1498 (1929).
- VAS, B.: Über die Dicksche Reaktion und über Scharlachschutzzimpfungen mit Streptokokkenvaccine. *Klin. Wschr.* **1926**, 1232.
- Über das Vorkommen von Scharlachstreptokokken in der Luft. *Zbl. Bakter. I Orig.* **98**, 159 (1926).
- VITETTI, G.: Sulla presenza dell' agente specifico della scarlattina nell' essudato nasofaringeo. *Pediatria* **31**, 989 (1923).
- Sul comportamento degli anticorpi specifici nel siero di sangue degli ammalati di scarlattina. *Pediatria* **32**, 1369 (1924).
- WADSWORTH, A. B.: The hemolytic streptococci and antistreptococcus serum in scarlet fever. *Amer. J. publ. Health.* **1929**, 1287.
- WEIGERT, R.: Wann beginnt die Ansteckungsfähigkeit des Scharlachs? *Mschr. Kinderheilk.* **42**, 469 (1929).
- WEISS, H. v.: Die Verwendbarkeit der Dickschen Reaktion für die Prognose des Puerperalfiebers und ihre Beeinträchtigung durch unspezifische Einflüsse. *Zbl. Gynäk.* **1927**, 2330.
- WELIKANOFF, J.: Beobachtungen über den Streptococcus haemolyticus bei Scharlachrekonvaleszenten. *Verh. dtsh.-russ. Scharlachkongr. Königsberg* **1928**, 144.
- und G. IONES: Charakteristik des Scharlachstreptococcus. *Ž. ěksper. Biol. (russ.)* **6**, 23 (1926).
- WILLIAMS, A. W.: The relationship between different antibodies. *Amer. J. publ. Health* **1925**, 129.
- Relationship of the streptococci causing erysipelas. *Amer. J. publ. Health* **1929**, 1303.
- WOLFF-EISNER, A.: Das Scharlach als Toxikose und invasive Streptokokkenkrankung. *Z. Kinderheilk.* **48**, 344 (1929).
- WORONINA, E. u. I. SMATKO: Streptokokken bei Scharlach und seinen Komplikationen. *J. de Microbiol.* **2**, 39 (1926) u. französische Zusammenfassung S. 85.
- ZAJDEL, R., S. SIERAKOWSKI et H. SPARROW: Sur la purification des toxines scarlatineuses par ultrafiltration et précipitation au moyen d'un acide à un ph convenable. *C. r. Soc. Biol. Paris* **102**, 105 (1929).
- ZELENSKI, TH.: Zur Agglutination der Streptokokken. *Wien. klin. Wschr.* **1904**, 406.
- ZÉLIKINE, M. u. D. KURITSINE: Zur Frage der Immunisation der Kinder mit Scharlach-anatoxin. *Mikrobiol. J.* **6**, 63 (1928).
- ZINGHER, A.: The DICK test in normal persons and in acute and convalescent cases of scarlet fever. *J. amer. med. Assoc.* **83**, 432 (1924).
- The DICK test and active immunization with scarlet fever streptococcus toxin. *Amer. J. publ. Health* **1924**, 955.
- Results obtained with the DICK test in normal individuals and in acute and convalescent cases of scarlet fever. *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **21**, 293 (1924).
- The significance of the pseudoreaction in the DICK test and methods for its identification. *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **21**, 385 (1924).
- Further studies with the DICK test and active immunization with scarlet fever streptococcus toxin. *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **21**, 508 (1924).
- ZLATOGOROFF, S. J.: Über den gegenwärtigen Stand der Ätiologie und der Prophylaxe des Scharlachs. *Seuchenbekämpfung* **1925**, 261.

- ZLATOGOROFF, S. J.: Ätiologie, Epidemiologie, Prophylaxe und Serotherapie des Scharlachs. *Prophyl. ment.* **1927** I, 9.
- Weitere Beobachtungen über die Spezifität des hämolytischen Scharlachstreptococcus und über die Ätiologie des Scharlachs. *Zbl. Bakter. I Orig.* **106**, 399 (1928).
 - Berichtigung zu der in Bd. 106 erschienenen Arbeit. *Zbl. Bakter. I Orig.* **107**, 320 (1928).
 - Über die Ätiologie des Scharlachs. *Verh. dtsh.-russ. Scharlachkongr. Königsberg* **1928**, 88.
 - Über die Ätiologie des Scharlachs. Gibt es ein filtrierbares Virus beim Scharlach? *Zbl. Bakter. I Orig.* **113**, 97 (1929).
 - Darf man bei der Entlassung Scharlachkranker auf Befunden hämolytischer Streptokokken fußen? *Vrač. Delo (russ.)* **1929**, Nr 23.
 - I. Congr. internat. Microbiol. Paris **1930**, Résumés de rapports, p. 20.
 - u. W. DERKATSCHEW: Über das Wesen des Auslöschphänomens. *Klin. Wschr.* **1926**, Nr 11.
 - — On the specificity of scarlet fever streptococci. *J. inf. Dis.* **42**, 56 (1928).
 - u. NASLEDYSCHewa: Der experimentelle Scharlach. *Zbl. Bakter. I Orig.* **97**, 152 (1926).
 - V. KONDRIAVTZEVA et B. PALANTE: De l'étiologie de la scarlatine. *C. r. Soc. Biol. Paris* **96**, 1220 (1927).
- ZOELLER, CH.: La réceptivité et l'immunité à la scarlatine. L'intradermoréaction à la toxine streptococcique de DICK. *Bull. Soc. méd. Hôp. Paris* **37**, 1696 (1924).
- La toxi-extinction de l'exanthème scarlatineux. *C. r. Soc. Biol. Paris* **92**, 337 (1925).
 - La réaction au moyen de la toxine streptococcique de DICK. Vaccination antitoxique simultanée. *C. r. Soc. Biol. Paris* **92**, 242 (1925).
 - Sur la possibilité de préparer une anatoxine streptococcique. *C. r. Soc. Biol. Paris* **92**, 244 (1925).
 - L'altero-toxine strepto-staphylococcique; les altero-filtrates. *Presse méd.* **1925**, 335.
 - Les intradermo-réactions au cours de la scarlatine. (Réaction de DICK. Séro-extinction. Toxi-extinction. Réaction de Caronia.) *Bull. Soc. méd. Hôp. Paris* **41**, 485 (1925).
 - Immunité de race vis-à-vis de la scarlatine. La réaction de DICK chez les sujets de race jaune. *C. r. Soc. Biol. Paris* **91**, 1315 (1924).
 - Réaction de DICK et intradermo-vaccination. *Presse méd.* **1926**, 52.
 - et MANOUSSAKISS: La fausse réaction de DICK. Purification de la toxine streptococcique. *C. r. Soc. Biol. Paris* **92**, 1046 (1925).
 - L. RIBADEAU-DUMAS et J. CHABRUN: Recherches sur la réaction de DICK chez la mère et le nourrisson. *C. r. Soc. Biol. Paris* **101**, 426 (1929).
- ZURKOWSKI, J. F.: Streptokokkenträger in einem Kinderspital. *Pedjatr. polska* **7**, H. 7 (1927).

X. Die Hygiene der Kleinwohnung.

Von

H. KLEWE und G. WEISE-Gießen.

Mit 14 Abbildungen.

Inhalt.

	Seite
I. Die Entwicklung der Kleinwohnung in den Städten Deutschlands	720
A. Die Kleinwohnungsfrage in der Vorkriegszeit	720
B. Der gegenwärtige Stand der Kleinwohnungsfrage	722
C. Die hygienischen Anforderungen an die Ausbildung und Ausstattung von Kleinwohnungen	730
1. Belichtung	730
2. Belüftung	735
3. Schutz gegen Wohnungsfeuchtigkeit	736
4. Schutz gegen Schall	737
5. Bebauungsplan	739
6. Bauteile	745
a) Außenmauern und Gründungen	745
b) Innenwände der Wohnung	747
c) Schornsteine	749
d) Zwischenböden und Fußböden	750
e) Dach	751
f) Fenster	753
g) Tür	754
7. Die hygienischen Anforderungen an die Baustoffe	755
8. Kritische Besprechung älterer und neuerer Bauweisen	757
a) Ziegelhohlbauweisen	757
b) Ersatzbauweisen besonders geformter Hohlsteine mit Horizontal- schichten	757
c) Guß- und Schüttbauweise	759
d) Großplattenbauweise	759
e) Skelet-, Gerippe- und Spantenbauweise	759
f) Stahlbauweisen	760
g) Leichtbetonbauweisen	761
h) Montage- oder Trockenbauweisen	762
i) Holzbauweisen	762
k) Lehmbauweisen	764
9. Hygienische Forderungen bei der Anlage von Klein- und Kleinstwohnungen	764
a) Gebäudegrundriß	764
b) Dielenhaus	765
c) Laubenganghausbauten	765
d) Raumzahl und Raumgröße	765
e) Kleinstwohnungen	768

	Seite
10. Forderungen der Hygiene bei der Ausstattung besonderer Räume . . .	771
a) Küche mit Nebenräumen	771
b) Bad	773
c) Abort	775
d) Waschküche	775
11. Hygienische Grundsätze bei der Innenausstattung	776
12. Hygienisch wichtige Einrichtungen der Kleinwohnung	777
a) Heizung	777
b) Trinkwasserversorgung	783
c) Abwasserbeseitigung	783
d) Das Hausmüll und seine Beseitigung	784
13. Hausungeziefer und Wohnungsschädlinge	785
II. Die Entwicklung der Kleinwohnung auf dem Lande	786
III. Die Entwicklung der Kleinwohnung im Auslande	787
a) Österreich	787
b) Holland	788
c) Schweiz	789
d) Belgien	790
e) England	790
f) Nordische Staaten	791
g) Frankreich	792
h) Italien	793
i) Rußland	794
k) Vereinigte Staaten von Nordamerika	795
14. Schlußbetrachtungen	796
Literatur	797

Die Hygiene der Kleinwohnung ist infolge der großen Wohnungsnot und der damit zusammenhängenden gesundheitlichen Schäden eine der wichtigsten Fragen der Neuzeit geworden. Die Wohnung kann den Menschen gesund und krank, sie kann ihn gut und schlecht, glücklich und elend machen, sie kann ihm zum Schicksal werden. „Die Wohnungsnot greift so entsetzlich an den Nerv der Völker, daß von ihrer Linderung allein schon die Beseitigung der Hauptübel unseres Lebens abhängt. Die Versorgung der Menschen mit guten Wohnungen enthebt sie von selbst der vielen gesundheitlichen, ethischen und wirtschaftlichen Schädigungen, entlastet Krankenhäuser, Fürsorgeanstalten und sonstige Wohlfahrtseinrichtungen und gibt außerdem dem gesamten wirtschaftlichen Leben neues Blut und damit neue Kraft“ (TRAUT). Mit Recht hat man deshalb die Wohnungsnot eine Nachkriegsseuche genannt. Es fehlen allein in Deutschland nicht nur etwa eine Million Wohnungen, sondern viele der vorhandenen sind schlecht, verwahrlost, überfüllt und bedrohen die Gesundheit ihrer Bewohner. Die Zahl der Wohnungen, die ungünstig liegen oder falsch gebaut sind, wird erst jetzt im Zeitalter der Hygiene und der vorbeugenden Wohnungsfürsorge bekannt.

I. Die Entwicklung der Kleinwohnung in den Städten Deutschlands.

A. Die Kleinwohnungsfrage in der Vorkriegszeit.

Unserm Städte- und Wohnungsbau wurde es zum Verhängnis, daß der wirtschaftliche Aufschwung in eine Zeit fiel, in der sich die Umbildung Deutschlands von einem Bauern- und Handwerkerland zu einem Industriestaat vollzog. Die

industrielle Entwicklung nach dem Kriege 1870/71 führte eine vollständige Umschichtung der Bevölkerung herbei. Große Menschenmassen, die vorwiegend auf niedriger Bildungsstufe standen und zu den wirtschaftlich schwachen gehörten, strömten in die Städte und suchten Arbeits- und Verdienstmöglichkeiten. An der großen Aufgabe, in verhältnismäßig kurzer Zeit eine große Zahl von Wohnungen zu schaffen, waren die Kommunen gescheitert. Zwar wurde nach dem Vorbild englischer Städte überall Wasserversorgung eingerichtet, es wurden Abwasserbeseitigungsanlagen geschaffen, schöne breite Straßen mit großen Häusern gebaut, aber die Wohnungen selbst, namentlich die große Zahl der Kleinwohnungen, in denen der größte Teil der Bevölkerung untergebracht war, entsprach durchaus nicht den hygienischen Anforderungen. Am deutlichsten traten diese Erscheinungen in Berlin auf. Hier wurde der Typ der *Mietskasernen* ausgebildet, der sich allmählich über ganz Deutschland ausbreitete. Die damaligen Bebauungspläne und die Bodenspekulation verlangten auf engstem Raume möglichst viele Wohnungen. Dadurch entstanden viele kleine Behausungen, die zum Teil an engen, tiefen und lichtlosen, durch Seiten- und Hintergebäude gebildeten Höfen lagen (s. Abb. 1).

Auch die gesetzlichen Vorschriften, die *Bauordnungen*, waren nur auf den Bau von großen Häusern eingestellt. Viele Anforderungen, z. B. hinsichtlich der Standfestigkeit und der Feuer-sicherheit, die für erstere berechtigt waren, galten auch für das Kleinhaus. Dadurch wurde der Bau von Kleinhäusern und von Häusern mit geringerer Stockwerkszahl verteuert und erschwert. Es dauerte Jahrzehnte, bis man erkannt

hatte, daß auch dem Kleinwohnungsbau ein selbständiger Charakter zukomme, und daß man den Massenkleinwohnungsbau sich nicht selbst überlassen und der gewinnbringenden Ausnutzung des Bodens preisgeben dürfe.

Vielfach wird behauptet, daß die *Tuberkulose* durch die Wohnungsnot, namentlich in den Mietskasernen, ganz besonders gefördert würde. Tatsächlich ist aber in der Zeit, als die Errichtung von Mietskasernen in voller Blüte war, von 1877—1913, in den deutschen Orten mit 15 000 und mehr Einwohnern die Tuberkulosesterblichkeit von 357,7 auf 156,5 herabgegangen (VAN DER BOGHT). Wenn die Tuberkulose in den ersten Nachkriegsjahren wieder stärker auftrat, so lag der Grund in der jahrelangen Unterernährung der Bevölkerung. Bei der Tuberkulose handelt es sich weniger um eine Wohnungskrankheit als um eine Berufs- und Gewerbekrankheit; besonders aber um eine Schmutzkrankheit, wobei Armut, mangelhafte Reinlichkeit, Feuchtigkeit, Licht- und Luftmangel deren Übertragung erleichtern (JAKOB). Sicherlich trägt auch die größere Wohndichtigkeit zur Verbreitung der Tuberkulose und anderer Infektionskrankheiten (Masern, Scharlach, Keuchhusten, Diphtherie, Geschlechtskrankheiten usw.) bei, weil die Isolierung der Kranken nicht streng durchgeführt

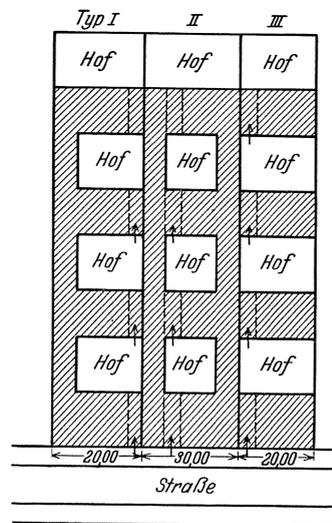


Abb. 1. Typen älterer Berliner Mietskasernen.

werden kann, und die Angehörigen der verschiedensten Familien gemeinsame Räume (Klosett, Waschküche, Flur usw.) benutzen müssen. So kommt es, daß in Mietskasernen eine bedeutend größere Anzahl von Menschen einer Infektion ausgesetzt ist und erliegt als in einer Kleinhaussiedlung. Auch beim Ungeziefer, bei den Hauterkrankungen und andern Infektionskrankheiten ist die Übertragungsmöglichkeit in dicht bewohnten Häusern viel größer als in einer geräumigen Wohnung; sie kann besonders verhängnisvoll werden, falls sich unter den Bewohnern ein Bacillenträger (von Diphtheriebacillen, Meningokokken, Typhusbacillen, Ruhrbacillen usw.) befindet.

B. Der gegenwärtige Stand der Kleinwohnungsfrage.

Die Hauptursache des früheren Wohnungselends ist in erster Linie in der Wohndichtigkeit zu suchen. In der Nachkriegszeit sind die Verhältnisse in Deutschland nicht in dem Umfange wie erwünscht besser geworden. Nach den *Ergebnissen der Reichswohnungszählung* kamen im Jahre 1927 in den deutschen Orten mit über 5000 Einwohnern auf je einen Wohnraum (einschließlich Küche) 0,98, in Wohnungen mit einem Raum aber 2,21 Personen. Etwa $\frac{4}{5}$ der Wohnungen hatten über $\frac{1}{2}$ —2 Bewohner je Raum. Fast 10% der Bewohner lebten in überfüllten Wohnungen mit über 2 Personen je Wohnraum; diese Überfüllung wurde namentlich in Kleinwohnungen und in Mittel- und Kleinstädten beobachtet. Besonders ungünstige Wohnverhältnisse, gemessen an der Wohndichte, herrschen in Oberschlesien, Posen-Westpreußen, Ostpreußen, Niederschlesien, Westfalen, sowie unter den Großstädten in Hindenburg, Gelsenkirchen, Hamborn, Bochum, Breslau und Dortmund. In Berlin wohnen zur Zeit noch $\frac{3}{4}$ Millionen Menschen in Einzimmerwohnungen. Meistens sind es gerade die Minderbemittelten und kinderreichen Familien, welche die bescheidensten Wohnungen in Anspruch nehmen müssen, weil ihnen größere Wohnungen, namentlich solche in gutem Zustande, vielfach nicht vermietet werden. Kinderreiche Familien sind den meisten Hausbesitzern und Mitbewohnern unerwünscht. Um den Mietpreis ertragbar zu gestalten, nehmen solche Familien vielfach noch Untermieter auf. Dadurch werden viele Menschen auf kleinstem Raum zusammengedrängt. Selbstverständlich müssen, falls Schlafgänger aus Mangel an Raum in den Schlafräum der Familie aufgenommen werden, sich die allergrößten Mißstände einstellen. Es ist nicht auszudenken, welches Elend sich in diesen Kleinwohnungen verbirgt. HANS DERHAR schreibt in seinem Buche „Das Ungezet“. „Da tauchen sie auf die lichtlosen Hinterhöfe der Mietskasernen in den Paria-Vierteln der Großstadt, die dumpfen Behausungen, nicht wert, menschliche Wohnungen zu heißen, wo Alte und Junge, Männer, Frauen und Kinder zu 6 und mehr in einen einzigen Raum gepfercht sind, und hier alle, aber auch alle Verrichtungen des Lebens verrichten müssen; die Quellen menschlicher Verrohung und Entsittlichung, die Zerstörer des Familienlebens, die Brutstätten von Krankheit, Alkoholismus und Verbrechen. Von der Gesellschaft entweder dreist gezeugnet oder stumpfsinnig hingenommen, von der Industrialisierung begünstigt und von der Gier der Bodenspekulation geschaffen und erhalten, bringen sie Geschlechter hervor, die an Leib und Seele verkümmert sind.“ Angesichts solcher Zustände, die auch heute noch ungemindert fortbestehen (vgl. SCHWAN, „Die Wohnungsnot und das Wohnungselend in Deutschland), haben viele Gemeinden noch den Mut, einen großen Teil der

Hauszinssteuer zur Deckung der Defizite in den Kommunen (LIPINSKI), für Ausstellungshallen, Stadien, Parteiangelegenheiten usw. zu verwenden. Solange die Profitgier, insbesondere der Bodenwucher, der aus jeder Not des Volkes Nutzen ziehen will, nicht bekämpft wird, kann die Wohnungsfrage nicht wirksam gelöst werden.

Abgesehen von diesen Schäden, die sich durch das Zusammenwohnen vieler Menschen ergeben, kommen noch die Nachteile, die im Wesen der Großstädte selbst begründet sind. Als Folge der intensiven Ausnutzung des Bodens wurden große Bauten errichtet, deren Wände tagsüber im Hochsommer Wärme aufspeichern, so daß das Wohnen in solchen Mietshäusern zur wahren Qual werden kann.

In der Regel sind auch die *Lüftungsverhältnisse* der Mietkasernenwohnungen schlechte. Eine Querlüftung war meist nicht möglich, konnte auch bei der typischen Grundrißform der Mietkasernen aus bautechnischen Gründen nicht geschaffen werden. Dabei ist sie gerade in der Kleinwohnung, deren Raumabmessungen meist kaum den Mindestforderungen genügen, notwendiger als in größeren Wohnungen, in denen sich die Bewohner auf einen viel größeren Luftraum verteilen. Weitaus die Mehrzahl dieser Wohnungen, namentlich die Hofwohnungen, haben ferner niemals hinreichend Sonne, weil die Höhe und Anordnung der den Hof umgebenden Gebäude das Eindringen der Sonnenstrahlen in die Wohnungen unmöglich macht.

Trotz umfassender Gegenmaßnahmen und großzügiger Neubauten zeigen die *Ergebnisse der Wohnungsaufnahme des statistischen Amtes der Stadt Berlin* vom 3. Mai 1925, daß auch jetzt noch üble Mißstände, namentlich in den Kleinwohnungen, herrschen. So wurde festgestellt, daß 4,4% der Berliner Wohnungen nicht an das *Wasserleitungsnetz* angeschlossen sind. Ferner hatten 34,2% der Berliner Wohnungen innerhalb der Wohnung keinen eigenen *Abort*; deren Bewohner waren gezwungen, letzteren mit anderen Familien zu teilen. Wohnungen mit eigenem *Bad*, das heute fast in jeder neuen Wohnung eingerichtet wird, kannte man in den alten Mietkasernen überhaupt nicht. Auch heute noch können etwa 75% der Berliner Bevölkerung innerhalb der eigenen Wohnung kein Bad nehmen.

Ein anschauliches Bild gibt auch die *künstliche Beleuchtung* der Wohnung. In Berlin besitzen zur Zeit noch 5,29% des gesamten Wohnungsbestandes weder elektrische noch Gasbeleuchtung. Von diesen Wohnungen haben $\frac{1}{12}$ vier oder mehr Räume. Der Prozentsatz der Kleinwohnungen ohne Gas- oder elektrische Beleuchtung beträgt bei Wohnungen mit 1 Raum 26%, bei solchen mit 2 Räumen 7,3% und bei solchen mit 3 und 4 Räumen 3,8 bzw. 2,5% des gesamten Bestandes.

In anderen Städten Deutschlands, in denen Erhebungen gemacht wurden (Nürnberg, Kassel, Düsseldorf, Magdeburg, Greifswald usw.), waren die Verhältnisse im Jahre 1925 nicht besser.

Diese wenigen Zusammenstellungen, die aus dem Jahre 1925 stammen, also aus einer Zeit, in der die Zahl der mangelhaften Wohnungen schon erheblich kleiner geworden war, beleuchten annähernd die Zustände, die in den Kleinwohnungen Berlins und anderer Großstädte während der vorausgegangenen Jahre geherrscht haben, bzw. noch herrschen.

Die hygienischen Mängel, die sich durch die Entwicklung des Massenwohnhauses ergaben, haben zu Anfang dieses Jahrhunderts *Reformbestrebungen*, die sich namentlich gegen das große Stockwerkmietshaus richteten, ins Leben gerufen. Als erstrebenswertes Ziel galt anfangs, die Bevölkerung der Großstädte in Einzel-, bzw. Doppelhaussiedlungen unterzubringen. Insbesondere forderte man das Kleinhaus, sei es in Form des *Einfamilien-* oder des *Doppelhauses*. Gleichzeitig verband man mit dem Begriff der Kleinwohnung den der *Dezentralisation*, d. h. der Aufteilung der Großstädte in Einzelgebiete, die ihren Bewohnern alles bieten sollten, was an öffentlichen Anstalten und Einrichtungen notwendig erschien. Ferner wollte man dem einzelnen ermöglichen, durch

jährliche Teilzahlungen allmählich in den Besitz des Hauses selbst zu kommen. Infolge des Einflusses der *Bodenreformer* unter DAMASCHKES Führung (vgl. DAMASCHKE: „Die Bodenreform“) fand diese Bewegung viele Anhänger. Die ersten derartigen Versuche führte Pastor VON BODELSCHWINGH in Bethel bei Bielefeld durch. Zahlreiche gemeinnützige Siedlungsgesellschaften auf genossenschaftlicher Grundlage entstanden, die mit Hilfe der Kommunalverwaltungen diese Bestrebungen förderten (SCHAAF).

Auch die *Gartenstadtbewegung*, die namentlich durch die Schrift von FRITSCHE „Die Stadt der Zukunft“ und durch die Werke HOWARDS „Garden cities of tomorrow“ und UNWINS „Grundlagen des Städtebaus“ gefördert wurde, ferner durch die 1902 gegründete „*Deutsche Gartenstadtgesellschaft*“, verdankt ihre Bestrebungen der Dezentralisation. Sie erstrebt eine Form der Siedlung, welche die Vorzüge des städtischen Zusammenwohnens mit den Vorteilen des Landlebens bietet (BAGGOT). Bisher wurden in Deutschland nur vereinzelte Gartenstädte errichtet (z. B. in Frohnau und Britz bei Berlin, Rüppur bei Karlsruhe, Hellerau bei Dresden, Kittelbach bei Düsseldorf und andere mehr), während sie in England vielfach durchgeführt worden sind, beispielsweise in Hampstead und Gideapark bei London, sowie Port Sunlight und andere mehr. Da bei diesen Gartenstädten dem Land- und Gartenbau ein großer Teil des Bodens zugeteilt wird, können selbstverständlich nicht alle Bewohner von Außengebieten in Gartenstädten untergebracht werden. Ohne Zweifel ist die Anlage von Gartenstädten vom hygienischen Standpunkt aus sehr zu begrüßen. Bei der weit geräumigeren Lage der Gebäude wird jedoch zu viel Geländeraum in Anspruch genommen. Dem stehen aber volkswirtschaftliche Gründe entgegen. Deshalb dürfte die Anlage von Gartenstädten nicht überall durchführbar sein; auch würden die vielseitigen Wohnungsbedürfnisse manche Schwierigkeiten herbeiführen. Eine Entlastung der Großstädte durch Gartenstädte wird deshalb nicht überall möglich sein. Meistens hat man aus diesem Grunde auch die Gartenstadtbewegung in die sog. *Landesplanung* aufgehen lassen, welche die künftige Städtegestaltung aus dem Charakter der ganzen Landschaft herauswachsen lassen will. Eine spezielle Landesplanung ist besonders angezeigt in dichtbevölkerten Industriebezirken, wo unter Beachtung der Sonderinteressen des Wohnungswesens und der Volkserholung, der Industrie, des Handels und des Verkehrs Siedlungen, bzw. Ortschaften sich ungehindert entwickeln können. Diese spezielle Landesplanung wurde zuerst im Ruhrgebiet in größerem Umfang durchgeführt. Es folgten das Münsterland, Westsachsen, Thüringen, Oberschlesien usw. In anderen Gegenden Deutschlands sind ähnliche Bestrebungen im Gange (DELIUS, STÜBBEN). Ein frommer Wunsch bleibt vorläufig noch die *allgemeine Landesplanung*, die die zentrale Stadtbildung verlassen und den „Streucharakter“ im Sinne der Wirtschaftspläne durchführen will. Sie wird sich aber nicht so leicht verwirklichen lassen, weil die mit Landesplanungsarbeiten beschäftigten Länder in den wichtigsten Baugesetzen, Wohnungsbaurecht, Wegegesetzen usw. stark voneinander abweichen, so daß eine gedeihliche Zusammenarbeit sehr erschwert ist. Eine Besserung ist auch vorerst bei dem jetzigen Bestreben, die Belange und die Eigenarten der Länder zu wahren, nicht zu erwarten (LUTHARDT). Außerhalb Deutschlands, z. B. in den Vereinigten Staaten Nordamerikas, in England und in Holland hat die Landesplanung bereits große Fortschritte gemacht.

Ähnliche Grundsätze verfißt man bei der *Städteplanung*. Als technische Hilfsmittel dienen ihr die örtlichen Bauordnungen, die Bauzoneneinteilungen und die Fluchtlinienpläne, die in den meisten Orten bereits vorliegen (HELMANN).

Diesem Streben, das großstädtische Wohnungswesen zu dezentralisieren, standen die Interessen der Grundbesitzer und der Bodenspekulation gegenüber. Es erschien daher nur möglich, durch Niedrighalten der Bodenpreise und Bekämpfen der Spekulation eine wirkliche Reform des Wohnungswesens durchzuführen. Dies ist aber in den Großstädten im Sinne der Bodenreformer nicht gelungen. Vielmehr haben die Bodenpreise und damit die Mietpreise stetig zugenommen. Die kapitalschwachen *privaten Bauunternehmer* konnten die Grundstückspreise nicht mehr bezahlen, es sei denn, daß sie eine erhebliche Mietsteigerung vornahmen; als Folge hiervon machten sich aber Schwierigkeiten bei der Vermietung geltend. Überdies waren die Bauunternehmer im allgemeinen nicht geneigt, Kleinwohnungen in großem Umfange zu bauen, weil ihre Verwaltung und Unterhaltung mit Schwierigkeiten, Ärger und Verlust verbunden zu sein pflegten. In den letzten Jahren trat dann noch hinzu, daß die Baukosten infolge der wirtschaftlichen Not gewaltig stiegen. So kam es, daß in Deutschland der Wohnungsbau, insbesondere der Kleinwohnungsbau, den Händen der Privatunternehmer immer mehr entglitt und zum großen Teil von *Baugesellschaften* durchgeführt wurde.

Derartige Organisationen, die vom Staat und von Kommunen weitgehendst unterstützt wurden, konnten deshalb die Wohnungen unter Ausscheidung der Spekulation nahezu zu Selbstkostenpreisen errichten und auf jeglichen Gewinn zugunsten der besseren Gestaltung der einzelnen Wohnungen verzichten. Allerdings mußte trotzdem bedauerlicherweise öfters festgestellt werden, daß viele der sog. gemeinnützigen Baugesellschaften zu teuer, demnach also wenig gemeinnützig gebaut haben.

Außer ihnen schuf auch die *Großindustrie* Kleinwohnungen für ihre Arbeiter in der Nähe der Werke als völlig abgesonderte Kolonien oder in der Umgebung der Städte. Sie gab ihren Arbeitern und den von ihnen gebildeten Siedlungsgenossenschaften billige Baudarlehen oder erstellte selbst Kleinwohnungen. Vorbildlich waren in dieser Hinsicht die Firmen Krupp, I. G. Farbenwerke, Zeppelinwerke, zahlreiche Hütten- und Zechenbetriebe und andere mehr (BUSCHING). In der heutigen Zeit dürfte jedoch der eigentliche Zweck einer derartigen Bereicherung des Kleinwohnungsmarktes, die Selbsthaftmachung der Lohnarbeiter, nicht mehr bestehen, weil eine dauernde Beschäftigung des Arbeiters bei der wirtschaftlichen Notlage der Industrie nicht mehr gesichert ist, und ein öfterer Wechsel der Arbeitsstätte notwendig werden kann.

Eine weitere Förderung fand der Kleinwohnungsbau in der *Kriegerheimstättenbewegung*, die während des Krieges entstand. Sie wollte den heimkehrenden Kriegsbeschädigten Wohnung und Erwerbsmöglichkeit verschaffen, um den Lohnausfall infolge der Kriegsbeschädigung durch Arbeit auf der Scholle und durch Kleintierzucht zu bestreiten. Die Kriegerheimstättenbewegung erstreckte sich über ganz Deutschland und hat zahlreiche mustergültige Siedlungen (VOELPKE u. a. m.) geschaffen.

Es zeigt sich also, daß der Kleinwohnungsbau weitgehend von gemeinnützigen Organisationen und Gesellschaften übernommen wurde. Der Weg

war vorgezeichnet, um aus dem Wohnungselend herauszukommen und weitesten Kreisen ein gesundes Wohnen zu ermöglichen.

Was das verarmte Deutschland bis jetzt im Wohnungsbau geleistet hat, ist erstaunlich. Die Gesamtleistung in der Nachkriegszeit beläuft sich auf über 2 Millionen Wohnungen; davon wurden fast $\frac{4}{5}$ (79,4%) mit Unterstützung aus öffentlichen Mitteln errichtet. Die Zahl der in den einzelnen Jahren 1919 bis 1929 erstellten Wohnungen ist in Abb. 2 wiedergegeben.

Im Jahre 1930 wurden 330000 Wohnungen neuerstellt. Davon entfielen auf Kleinwohnungen (1—3 Wohnräume) 47,7%, auf Mittelwohnungen (4 bis 6 Wohnräume) 49,4% und auf Großwohnungen (7 u. mehr Wohnräume) 2,9%.

In den letzten Jahren haben sich nun die *Baukosten* derart gesteigert, daß nicht nur die Bautätigkeit eingeschränkt wurde, sondern vor allem, daß selbst

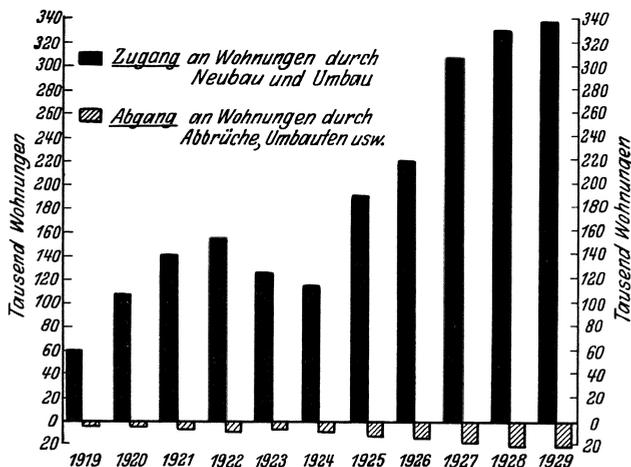


Abb. 2. Der Wohnungsbau im Deutschen Reiche 1919—1929. Aus „Wirtschaft und Statistik“ 1930.

bei den Wohnungsbauten, die von den gemeinnützigen Siedlungsgesellschaften erbaut wurden, die Gestehungskosten derart anstiegen, daß die *Mieten* für Neubauwohnungen von der minderbemittelten Bevölkerung meist nicht mehr aufzubringen waren (SEIDLER). Die Kleinwohnungen der Neubauten werden daher heute fast ausschließlich vom Mittelstand und von mittleren Beamten bewohnt. Der Arbeiter ist zum größten Teil nach wie vor gezwungen, mit den alten, hygienisch unvollkommenen Wohnungen vorlieb zu nehmen. So kommt es auch, daß heute trotz der großen Wohnungsnot bereits viele Wohnungen, namentlich die Neubauwohnungen, nicht vermietet werden können (ELKART). Auf eine Umfrage der „Bauwelt“ hin, welche Erfahrungen in den großen Städten bei der Vermietung von Neubauwohnungen in letzter Zeit gemacht wurden, wurde unter anderem von Berlin berichtet:

In Berlin hat sich die Vermietung der Neubauwohnungen immerhin noch günstig gestaltet. Ende 1929 waren etwa 4% der in diesem Jahre fertiggestellten Wohnungen unvermietet. In Liegnitz sind sowohl bei städtischen wie auch bei einzelnen Privatbauten in letzter Zeit Schwierigkeiten bei der Vermietung infolge zu hoher Mieten entstanden. In Königsberg waren Drei- und Vierzimmerwohnungen nicht mehr ganz glatt zu vermieten. In Dortmund machten sich nur in allerletzter Zeit, hauptsächlich bei Vermietung dreiräumiger Wohnungen (einschließlich Küche), gewisse Schwierigkeiten bemerkbar.

Aus anderen Städten (Stettin, Magdeburg, Halle, Kassel, Darmstadt, Krefeld, Hamburg, Koblenz usw.) wird gemeldet, daß die Mieten die äußerste für die minderbemittelte Bevölkerung noch tragbare Grenze erreicht haben. Schwierigkeiten bei dem Vermieten der Neubauwohnungen seien in diesen Städten jedoch noch nicht eingetreten. Ähnlich wie bei den Neubauwohnungen verhält es sich bei den großen Wohnungen. In Frankfurt a. M. stehen zur Zeit etwa 500 Großwohnungen in bester Wohnlage leer. Die Gründe dafür sind teils in den hohen Mieten zu suchen, teils in dem Verlangen nach einer modernen Wohnung, die warmes und fließendes Wasser, sowie Zentralheizung bietet. Man beabsichtigt deshalb in den zuständigen Kreisen, die Großwohnungen mit staatlichen Mitteln in Mittel- und Kleinwohnungen aufzuteilen. Neuerdings wird auch beobachtet, daß *Altwohnungen* leer stehen bleiben, weil deren Mieten nach den bestehenden Höchstmietbestimmungen zu hoch sind.

Die Steigerung der Wohnungspreise ist sicherlich auch auf die im Vergleich zur Vorkriegszeit reichlichere und bessere Ausgestaltung der heutigen Wohnungen zurückzuführen. Hinzu kommt, daß viele Bevölkerungskreise, insbesondere die arbeitende Bevölkerung, in erster Linie an der Wohnung sparen wollen. Im Durchschnitt gestalten sich die *Mietausgaben* auf Grund einer Erhebung des *statistischen Reichsamtes über Wirtschaftsrechnungen von Arbeiter-, Angestellten- und Beamtenhaushaltungen im Jahre 1927/28* und eine Erhebung des *Reichsverbandes ländlicher Arbeitsnehmer* im gleichen Jahre wie folgt:

Kategorie	Haushalts- mitglieder im Durchschnitt	Ausgaben für Wohnmiete im Gesamtdurchschnitt	
		absolut in RM	in % der Gesamtausgaben
Landarbeiterfamilien	—	119,53	6,16
Arbeiterhaushaltungen . . .	4,2	333,12	10,0
Angestelltenhaushaltungen .	3,6	543,75	11,5
Beamtenhaushaltungen . . .	3,9	640,93	12,0

Diese Zahlen erstrecken sich auf 896 typische Arbeiter-, 564 Angestellten-, 498 Beamten- und 130 Landarbeiterhaushaltungen. Hieraus ersehen wir also, daß das SCHWABESche Gesetz, im allgemeinen steigt mit sinkendem Einkommen der prozentuale Anteil für Mietwohnungen, eine bemerkenswerte Abwandlung erfährt. Neben dem SCHWABESchen Gesetz gilt folgendes neue Gesetz: „Je tiefer eine Berufsgruppe in der sozialen Stufenfolge steht, desto geringer ist der Anteil, den sie (auch bei gleichem Einkommen) für Wohnmiete aufwendet“ (LÜTGE). Gerade bei der arbeitenden Bevölkerung sind Ausgaben für Nahrungsmittel und Getränke im Verhältnis viel höher als bei den Angestellten- und Beamtenfamilien.

Die Nachfrage nach leeren Wohnungen ist aber hauptsächlich deshalb zurückgegangen, weil die minderbemittelte Bevölkerung bei den heutigen Einkommenverhältnissen und der großen Zahl der Arbeitslosen die Mieten in Neubauwohnungen nicht bezahlen kann, sie tritt deshalb gar nicht als Bewerber auf dem Wohnungsmarkt auf.

Ungeachtet dieser geringen Nachfrage nach Wohnungen und, obwohl viele Wohnungen leer stehen, ist die Wohnungsnot noch unvermindert groß. Der *jährliche Bedarf* an Wohnungen wird für Deutschland auf etwa 280 000 geschätzt. Nach den vom *Reichsarbeitsministerium* dem Reichstag vorgelegten Richtlinien beträgt der jährliche Bedarf an neuen Wohnungen für die Zeit von 1927—1930 280 000, für die Zeit von 1931—1935 280 000 Wohnungen und für die Zeit von 1936—1940 190 000 Wohnungen. Dazu käme ein vorhandener Rückstand von etwa 500 000 Wohnungen, der durch unzureichende Versorgung der arbeitenden Bevölkerung mit brauchbaren Kleinwohnungen in der Vorkriegszeit und durch den Ausfall der Bautätigkeit während des Krieges entstanden ist; außerdem soll noch ein Bedarf an 300 000 Wohnungen als Ersatz für abbruchreife Alt- und Notwohnungen bestehen. Ferner fehlen etwa 750 000 Wohnungen für 5 Millionen Menschen, die in überfüllten Wohnungen untergebracht sind.

Dieser jährliche Wohnungsbedarf dürfte aber kaum gedeckt werden können, weil die *Geldquellen*, die für den Wohnungsbau zur Verfügung stehen, zur Zeit ungenügend und unsicher sind. Für die Kapitalbeschaffung kommt an erster Stelle die Hauszinssteuer in Frage, dann die erste bzw. zweite Hypothek, die als Bauhypotheken von Sparkassen, Kommunen, Versicherungsanstalten und ähnlichen Instituten oder als Pfandbriefhypotheken durch Hypothekenbanken zur Verfügung gestellt werden. Nur im Jahre 1927 konnte das volle Wohnungsbauprogramm durchgeführt werden. Bereits anfangs 1928 ging durch die allgemeine Unsicherheit auf dem Baumarkte, hervorgerufen durch den Ablauf der Tariflohnverträge, die Bautätigkeit zurück. Die neuen erhöhten Lohnsätze und die Herabsetzung der Mittel aus der Hauszinssteuer, die die Hauptstütze des Wohnungsbaues bildete, hemmten den Wohnungsbau stark. Nicht minder wirkten sich auch die Sperre der Auslandsanleihen und der größere Finanzbedarf von Reich und Ländern aus. Weiter wurden den Gemeinden Aufgaben übertragen, die bisher aus allgemeinen Steuern bestritten wurden. Dadurch waren die Gemeinden gezwungen, sich neue Einnahmequellen zu verschaffen; als Folge hiervon wurden die Bewohner stärker belastet, das Eigenkapital für den Wohnungsbau ging zurück. Auch die sozialen Versicherungsträger, die bisher den Bauherren und insbesondere den gemeinnützigen Bauvereinen Darlehen zu besonders günstigen Zinssätzen zur Verfügung stellten, mußten ihre wertvolle Unterstützung der Finanzierung des Kleinwohnungsbaues wesentlich herabsetzen, weil sie durch eine Zwangsanleihe genötigt wurden, dem Reiche erhebliche Mittel zur Verfügung zu stellen (SCHUMACHER). Zu alledem kam noch, daß den Bauenden vielfach Schwierigkeiten gemacht wurden durch Bauabgaben, Aufwertung alter Rückvergütungsansprüche, Härten bei der Abnahme der Baupläne und bei der Durchführung der Bauordnungen. Alle diese Tatsachen verursachten eine außerordentliche Einschränkung des Wohnungsbaues. Eine endgültige Besserung auf dem Wohnungsbaumarkt dürfte daher erst eintreten, sobald die Baukosten und die Zinssätze für das Baukapital so weit sinken, daß ohne großen Zuschuß von öffentlichen Mitteln tragbare Mieten erzielt werden können. Neuerdings wurden von der Reichsregierung Hundert Millionen RM zur Belebung der Wohnungsbautätigkeit zur Verfügung gestellt (das „*zusätzliche Wohnungsbauprogramm des Reiches*“). Mittels dieser sollen insbesondere Kleinstwohnungen (Größe 32—51 qm) für den minderbemittelten, kinderreichen Teil der Bevölkerung gebaut werden, deren Mietpreise sich zwischen

20 und 40 RM monatlich bewegen. Es muß durchaus begrüßt werden, daß von seiten des Reiches eine besondere Fürsorge für *kinderreiche Familien* — als solche gelten Eltern in einer Wohnung mit mindestens 4 eigenen ledigen Kindern, von denen wenigstens 1 unter 18 Jahre alt ist — betrieben wird. Denn für die Zukunft ist die Wohnungsfrage eine Schicksalsfrage Deutschlands. Der erschreckende Geburtenrückgang, besonders in den Großstädten — Berlin ist z. B. die unfruchtbarste Stadt der Welt (BURGDÖRFER) — zeigt zu deutlich ein langsames Sterben des deutschen Volkes an. Ob jedoch das zusätzliche Bauprogramm der richtige Weg zur Behebung der Wohnungsnot der Kinderreichen ist, muß bezweifelt werden, denn wie erwiesen, ist die Geburtenfreudigkeit der Bewohner in Flachbauten und in ländlichen Siedlungen größer als in Hochbaugebieten (SCHEIDT). Zudem entsprechen die geforderten Raumgrößen in keiner Weise den Mindestanforderungen, die man an Wohnungen für kinderreiche Familien stellen muß. Und vom hygienischen Standpunkt aus ist es sehr zu bedauern, daß man in diesen Wohnungen auf ein Bad verzichten will, in der Meinung, daß ein Waschbecken mit fließendem Wasser genüge. Ferner wurden in Mehrfamilienhäusern 4 Wohnungen an einer Treppe in jedem Stockwerke, sowie Außenganghäuser zugelassen. Statt der hygienisch erstrebenswerten Querlüftung ist Diagonallüftung vorgesehen. Ein derartiger Rückschritt in hygienischer Hinsicht ist um so unverständlicher, als die traurigen Erfahrungen, die bei den alten Miethäusern mit ihren unhygienischen Verhältnissen gemacht wurden, hinreichend bekannt sind.

Weit mehr ist dagegen die Bildung von Gesellschaften zu begrüßen, die bestrebt sind, die Erneuerung des Bauwesens in geordnete Bahnen zu lenken. Zu nennen sind hier der „*Deutsche Ausschuß für wirtschaftliches Bauen*“, der bei allen technischen Fragen die Wirtschaftlichkeit in den Vordergrund stellt, und der „*Reichsnormenausschuß*“, der auf eine Industrialisierung des Bauens, Abkürzung der Bauzeit, Verbesserung der Bauteile und damit auf eine Verbilligung des Bauens hinzielt (KAISER, LÜBBERT). Der besondere Vorteil der Normen beim Kleinwohnungsbau liegt darin, daß man bei Fabrikanten und Handwerkern, die sich mit der Herstellung von Bauteilen befassen, Bestellungen ohne besondere Zeichnungen und Vorschriften, einfach nach den Blattnummern der betreffenden Normen machen kann (VOLKMANN). Alle Normblätter sind zu beziehen durch die Deutsche Bauzeitung G. m. b. H., Berlin SW 48, Wilhelmstraße 8.

Ferner ist hier zu erwähnen der „*Reichstypenausschuß*“, ein Ausschuß beim Reichswirtschaftsrat, aus dem die „*Reichsforschungsgesellschaft*“ für Wirtschaftlichkeit im Bau- und Wohnungswesen hervorging. Letztere ist in mehrere Unterausschüsse eingeteilt, die sich unter anderem mit der Geländeerschließung, dem Straßenbau, mit den Anliegerbeiträgen, Bauwesen, Baustoffen, Bauteilen, Wohngrößen, Wohnformen, Wohnungs- und Haustypen, Küchen- und Hauswirtschaft usw. befassen (GRÜNBAUM-SACHS). Anzunehmen ist, daß durch die Tätigkeit dieser verantwortlichen Stellen in den nächsten Jahrzehnten viele nützliche Ergebnisse erzielt werden.

Alle diese Einrichtungen erfüllen jedoch nur unvollständig ihren Zweck, weil ein Teil des Wohnungselends nicht durch den schlechten und mangelhaften Ausbau und die Einrichtung der Wohnung verursacht wird, sondern durch deren falsche Benutzung infolge schlechter Wohnsitten; zu nennen sind hier namentlich

Unverstand, Gleichgültigkeit und Unsauberkeit der Bewohner. Ferner kann nicht bezweifelt werden, daß die überfüllte Wohnung „einen mächtigen Einfluß auf die Stimmung und Motivation und dadurch auf die ganze Lebensführung ihrer Bewohner ausübt. Indem sie den Bewohner aus dem Hause treibt, wirkt sie oft hygienisch viel verderblicher als durch die Schädlichkeiten, die in ihr selbst stecken, und verhängnisvoller vielleicht als dadurch, daß sie die lebende Generation vorzeitig tötet, wird sie für das Volksganze dadurch, daß sie die Erzeugung einer neuen stört“ (v. GRUBER). Bei Betrachtung dieser Faktoren bekommt die Wohnungsfrage eine viel tiefere Bedeutung. Die Wohnweise allein kann den gesamten gesundheitlichen Wert einer Wohnung vernichten.

Um in dieser Hinsicht Abhilfe zu schaffen, wurden die Bauordnungen durch eine *Wohnungsaufsicht*¹ ergänzt. Sie sollte verhindern, daß eine Wohnung, die sich in gutem Zustand befindet, durch die Art ihrer Benutzung in eine schlechte verwandelt wird (RATH). Ihr untersteht die Aufsicht über Kleinwohnungen bis zu 4 Räumen, sowie über sämtliche Keller- und Dachgeschoßwohnungen, weiter über Wohn- und Schlafräume, die Dienstboten, Gewerbegehilfen usw. zugewiesen sind; auch werden von ihr die Mindestmaße an Bodenfläche und Wohnraum, die für eine Person gefordert werden müssen, festgesetzt. Ferner regelt sie die Aufnahme von Untermietern je nach der Größe der Wohnung und überwacht die Art ihrer Unterbringung usw.

Wir müssen uns jedoch bewußt werden, daß die Wohnungsaufsicht allein die Mißstände nicht bessern kann. Ebenso wichtig ist, daß in allen Volkskreisen die Heim- und Wohnkultur mehr gepflegt wird. Haushaltungs- und Mädchenfortbildungsschulen sind wohl am ehesten geeignet, junge Mädchen für ihren Beruf als Hausfrau und Mutter vorzubereiten.

C. Die hygienischen Anforderungen an die Ausbildung und Ausstattung von Kleinwohnungen.

Soll den Bewohnern der Kleinwohnungen ein behagliches und gesundheitsförderndes Wohnen ermöglicht werden, so muß eine Reihe von hygienischen Forderungen an die technische Ausgestaltung und Einrichtung der Wohnung erfüllt sein. Der Hygieniker legt besonderen Wert auf gute Licht- und Luftversorgung, auf Rein-, Trocken-, Ruhig- und Warmhaltung der Wohnung. Die Erfüllung dieser Forderungen ist von einer Unmenge von Faktoren abhängig, die in den einzelnen Abschnitten des zweiten Teils unserer Abhandlung, jedoch nur in großen Zügen, besprochen werden sollen. Allein den neuesten Errungenschaften auf dem Gebiete der Wohnungshygiene wurde größere Aufmerksamkeit geschenkt. Denn der moderne Wohnungsbau wird heute nach ganz anderen Grundsätzen gestaltet als in früherer Zeit. Zur Zeit spielt in erster Linie die Wirtschaftlichkeit der Erstellung und Ausstattung der Kleinwohnung mit allen technischen Errungenschaften der Neuzeit die Hauptrolle.

1. Belichtung.

Wenn auch die Bedeutung des Lichtes in hygienischer Hinsicht nicht unterschätzt werden darf, so kommt seine bakterientötende Kraft und die gesundheitsfördernde Wirkung auf den Körper innerhalb der Wohnung nur wenig in Betracht.

¹ Wohnungsaufsicht und Wohnungspflege. Herausgegeben von der Zentralstelle für Volkswohlfahrt.

Andererseits ist sein Einfluß auf die Psyche des Menschen ganz eindeutig (HÖEPLNER). Auch fördert eine gute Belichtung die Sauberkeit und Ordnung in den Wohnungen.

Die natürliche *Belichtung* der Räume erfolgt durch die Sonne, das Tageslicht, bzw. durch die reflektierten Lichtstrahlen. Bezüglich der *Belichtung durch die Sonne*, und damit auch für die Wärmeverhältnisse, ist die *Lage der Wohnung zur Himmelsrichtung* ausschlaggebend. Nach Untersuchungen von SCHWAGENSCHIEDT ist die günstigste Besonnung bei einer NNW- bis SSO-Orientierung des Hauses gegeben. Im allgemeinen verlangt man für das eingebaute Haus eine beiderseitige Besonnung. Eine ausgiebige Winter-, Frühlings- und Herbstbesonnung wird vornehmlich durch eine Südlage der Gebäude erzielt; allerdings nicht in engen Straßen mit mehrgeschossigen Häusern in den unteren Stockwerken. In diesem Falle bieten die SO- und SW-Seiten bessere Verhältnisse. Den Vorzügen der S-Lage steht der Sonnenmangel der Nordseite gegenüber. Nordzimmer sind meist dumpf und feucht. Deshalb sollten Räume, die nicht besonnt werden müssen, nach Norden liegen. Durch eine günstige Gestaltung des Grundrisses und durch eine zeitgemäße Heizung und Lüftung kann allerdings der Nachteil der Nordlage wesentlich gemildert werden.

KNAUFF, DENHARD u. a. ziehen eine OW-Richtung der Bauten vor. VOGT tritt für die NS-Richtung ein. Unter Berücksichtigung der Sonnenhöhe zu verschiedenen Jahreszeiten empfiehlt HOEPLNER die NS-Richtung bei Blockbauten, damit das Blockinnere die erste Besonnung erhält. P. SCHMIDT ist der Ansicht, daß zur genauen Bestimmung der besten Blockstellung noch manche Unterlagen fehlen, daß die vorhandenen Messungsergebnisse der Sonnenstrahlung aber heute schon ausreichen, um mit Bestimmtheit die reine NS-Richtung als die am wenigsten brauchbare Blockanlage bezeichnen zu können. v. GRUBER, BAUMEISTER und STÜBBEN halten für Häuser, die an 2 Seiten wichtige Wohnräume haben, die NS-Lage der Achse für die vorteilhafteste, bei Häusern mit gleichwichtigen Räumen sei die Diagonale die günstigere.

Aus dieser Zusammenstellung ergibt sich, daß die Meinungen hinsichtlich der günstigsten Orientierung der Bauten noch sehr geteilt sind. Dies ist wohl darauf zurückzuführen, daß sich die einzelnen Autoren im unklaren darüber sind, welche Eigenschaften des Sonnenlichtes sie vorwiegend ausnützen sollen, ob die Wärme, chemische Energie, das Licht oder die psychische Beeinflussung (WOLMER). Vom Standpunkte der größeren Besonnung ist die NS-Lage, bei stärkerer Betonung der Wärmewirtschaft die OW-Lage zu empfehlen. Bei Einzelhäusern ist die Lage der Hauptachse von geringerer Bedeutung, weil es bei richtiger Gestaltung des Grundrisses leicht gelingt, die Fenster an der zweckmäßigsten Seite anzubringen. In Küstengebieten und in anderen sturmreichen Gegenden ist die W- und die NW-Lage, oft auch die SW-Lage zu verwerfen. Die O-Seite bedingt im Winter eine starke Abkühlung, im Sommer erhält sie nur die Frühsonne, die aber keine stärkere Durchwärmung bringt. Sie ist deshalb besonders für die Schlafräume geeignet. Der Süden ist die ausgesprochene Wohnseite. Alle Wohnräume, und auch die Wohnküche, sollten daher nach Süden zu gelegt werden. Der Westen ist in Deutschland besonders stark dem Wetter ausgesetzt. Deshalb empfiehlt es sich, möglichst Nebenräume wie Treppenhäuser, Ankleideräume u. a. m. nach W zu legen (KORFF-PETERSEN). Bad, Klosett, Küche und andere Nebenräume, die eine Luftverschlechterung

herbeiführen können, sollten entgegengesetzt der vorherrschenden Windrichtung liegen, damit ihre Abgase nicht in die Wohnung gedrängt werden. Hierfür kommen besonders die N- oder NO-Lagen in Betracht. Die Frage nach der günstigsten Himmelsrichtung der Gebäude wird also in erster Linie durch das Ortsklima bestimmt (HAGEN). Deshalb ist sein Studium eine unerläßliche Voraussetzung für jede Städte- und Siedlungsplanung (NUSSBAUM).

Die Besonnung der Räume ist ferner abhängig von der *Geschoßhöhe* und von dem *Abstand der Häuser* voneinander. Als Mindestabstand ist die 1,5—2fache Höhe als wünschenswert anzusetzen, gerechnet von der Fußbodenoberkante Erdgeschoß bis Oberkante Dachgesims. Der Abstand der Hauszeilen voneinander richtet sich auch nach der Haustiefe. Je größer die Haustiefe und damit die der einzelnen Räume, desto größer muß auch der Abstand der Hauszeilen voneinander sein; andernfalls würden die Sonnenstrahlen, die durch die Fenster im Erdgeschoß bis zum Schnittpunkt der Mittelwand mit dem Fußboden gelangen sollen, bei zu geringen Entfernungen der Hauszeilen voneinander durch die gegenüberliegenden Hauswände abgedeckt werden. Seitenabstände (Bauwiche) unter 3 m sollten überhaupt nicht zugelassen werden, 5 m muß als ein Zukunftsideal dauernd angestrebt werden (SCHOENFELDER).

Erwähnt sei noch, daß die Belichtung in Gartenstädten und auch in besonderen Fällen bei Einzel- und Reihenhäusern dadurch herabgemindert werden kann, daß Bäume und Sträucher vor diesen nicht hinreichend beschnitten bzw. ausgemerzt werden. Nicht selten wird auch dadurch das Auftreten von Trockenfäule und anderer Holzzerfallerscheinungen, die vielfach auf eine fehlerhafte Anlage der Häuser zurückgeführt werden, besonders in den Erdgeschoßwohnungen, gefördert. Auch die sogenannte kleine Stubenfliege „*Faunia canicularis*“ kann in stark beschatteten Häusern ein vermehrtes Auftreten zeigen. Hecken und Sträucher haben allerdings den großen Vorzug, daß sie die Gebäude gegen Außenstaub schützen (CASTNER).

Damit die Nachteile einer einseitigen Lage der Wohnung zur Sonne oder zur Schattenseite vermieden werden, ist zu fordern, daß von einem Treppenabsatz aus nur zwei Wohnungen zugänglich gemacht werden. Alle weiteren Wohnungen kämen sonst nur nach einer Himmelsrichtung zu liegen und hätten so ungünstige Lüftungs- und Besonnungsverhältnisse. Für den Vorflur innerhalb der Wohnung erübrigt sich eine direkte Fensterlüftung, falls dieser nur als Windfang gedacht ist. Wird er auch zum Aufbewahren von Kleidern usw. benutzt, so muß er gut durchlüftet werden.

Die Stärke der reflektierten Strahlen ist von der *Farbe der reflektierenden Flächen* abhängig. Bei der Gestaltung der Wandflächen muß hierauf Rücksicht genommen werden.

Die Besonnung, Belichtung und Bestrahlung eines Raumes ist fernerhin abhängig von der *Größe und Lage der Fensteröffnungen*.

Als Maß für die Belichtung dient das Verhältnis der Fensterfläche zur Wohnfläche. Als Durchschnittsfensterfläche für Wohnzimmer gilt auf 1 qm Nutzfläche 0,21 qm, für Schlafzimmer 0,191 qm. Die Belichtung gilt als hinreichend, falls die Fenstergröße $\frac{1}{5}$ — $\frac{1}{3}$ des Fußbodens beträgt.

Neben der Größe der Fensterfläche ist die *Brüstungshöhe* und besonders die *Sturzhöhe* maßgebend. Die Sturzhöhe sollte bei einer Raumhöhe von 2,80 m 0,50 m keinesfalls überschreiten, die Brüstungshöhe mit 0,80—0,90 m und die

Fensterhöhe demnach mit 1,40—1,50 m bemessen werden. Diese Maße, die für Schlaf- und Wohnräume gelten, müssen als ausreichend bezeichnet werden. Allgemein kann gesagt werden, die Fenster sollten möglichst nahe an der Decke beginnen und möglichst hoch über dem Fußboden aufhören (NUSSBAUM, TISCHER und FRÜHLING). Ferner sollte die Verwendung von Vorhängen, insbesondere Quervorhängen, dicken Fensterkreuzen, Scheibengardinen und Pflanzen vor den Fenstern möglichst beschränkt werden, damit die Lichtzufuhr nicht erheblich vermindert wird.

Die *Verglasung der Fenster* erfolgt im allgemeinen mit normalem, zur Zeit üblichem Glas; es soll im Querschnitt hell, nicht dunkelblau oder dunkelgrün sein. Die Verwendung von Ultraviolettglas, das die heilkräftigen und lebenswichtigen Ultraviolettstrahlen durchläßt (SALMONY) — die verschiedenen Glassorten verhalten sich jedoch nicht einheitlich (ZIMMERMANN, GOODMAN and ANDERSON, TISDALL and BROWN, DORNO) — ist nicht so wichtig, weil nur das nicht reflektierte direkte Himmelslicht ultraviolette Strahlen, allerdings auch mit starken Schwankungen (EISENBERG, BERNHEIMER) aussendet, und diese zudem durch die Kleider absorbiert werden, so daß sie lediglich auf Gesicht und Hände wirken. Auch dürfte derartige Glas sich in der Großstadt mit ihrer für das Ultraviolett wenig durchlässigen Atmosphäre nicht empfehlen (NEUMARK). Wichtiger und zweckmäßiger ist es, öffentliche Grünanlagen und Hausgärten, begehbare Dächer oder Dachteile, Terrassen, Altane und Lauben einzurichten, damit der volle Genuß der ultravioletten Strahlen den Städtern in der Nähe ihrer Wohnungen zur Verfügung steht.

Von der *künstlichen Beleuchtung* müssen wir verlangen, daß sie ökonomisch ist, ästhetisch wirkt und die hygienischen Bedingungen erfüllt (BETTE). Als Beleuchtungsquellen kommen für die modernen Kleinwohnungen fast ausschließlich die elektrischen Lichtquellen in Frage. In hygienischer Hinsicht sind sie allen andern Beleuchtungsarten vorzuziehen, weil ihre Wärmeerzeugung gering ist. Ferner wird die Raumluft nicht durch Gase, bzw. Wasserdampf oder Ruß verunreinigt. Blendung und ungünstige Wirkung der ultravioletten Strahlen auf das Auge werden bei der ganz indirekten Beleuchtung am besten vermieden. Weil bei der indirekten und auch halb indirekten Beleuchtung das direkt auf die Arbeitsfläche fallende Licht abgeschirmt wird, ist auch der Schatten viel weicher und wohltuender als bei der direkten Beleuchtung. Allerdings werden sich diese Beleuchtungsarten aus wirtschaftlichen Gründen in Kleinwohnungen nicht durchführen lassen. Für diese kommen die Leuchten mit vorwiegend tiefstrahlendem Licht in Frage.

Bei der Auswahl von Beleuchtungskörpern ist auch auf Verhütung von Staubansammlung und leichte Reinigungsmöglichkeit zu sehen. Aus der Abbildung 3 ist recht deutlich zu ersehen, welchen Einfluß die Verstaubung auf die Beleuchtungsstärke ausübt. Die Leuchten müssen deshalb regelmäßig gereinigt werden.

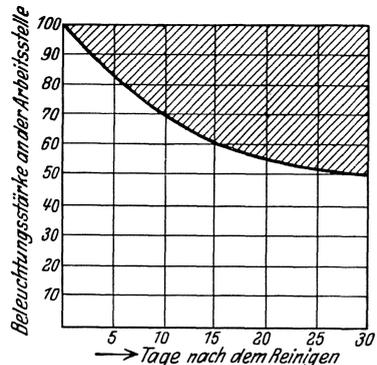


Abb. 3. Abnahme der Beleuchtungsstärke durch Verschmutzen. Aus G. LAUE: Einführung in die Lichttechnik, 1929.

Als Mindestmaß für die Ausübung feinerer Arbeiten müssen wenigstens 25 Lux verlangt werden. Die Sehschärfe, mehr aber die Unterscheidungs- geschwindigkeit wachsen bei steigender Beleuchtung noch bis 100 Lux (BETTE). Die Forderung von ELLIOTT, als Minimum der Beleuchtungsstärke etwa 240 Lux anzusetzen, muß als zu hoch angesehen werden. Die Beleuchtungsstärke hängt jedoch auch wesentlich von der Farbe der beleuchteten Fläche ab. Beispielsweise muß eine graue Fläche, wenn sie dem Auge ebenso hell erscheinen soll wie eine weiße, entsprechend ihrer geringeren Reflexion stärker beleuchtet werden (HERKT). Über die Reflexion farbiger Flächen gibt nachstehende Tabelle Auskunft:

Reflexionsfähigkeit farbiger Flächen.

Aus G. LAUE: Einführung in die Lichttechnik.

Vollkommenes Schwarz	0%
Schwarzer Samt	etwa 4%
Dunkles Grau	„ 10%
Helles Grau	„ 50%
Weißes Papier	„ 80%
Sattes Scharlachrot	„ 15%
Helles Cremegelb	„ 70%
Helles Seegrün	„ 50%
Olivgrün	„ 20%
Helles Blau	„ 40%
Weiß glasierte Kacheln	„ 80—85%
Gelbe Ziegel	„ 35%
Rote Ziegel (neu)	„ 25%
Schmutzige Ziegel	„ 5%
Heller Mörtel	„ 40—50%

In hygienischer Hinsicht ist für den allgemeinen Gebrauch ein Licht von der Farbe des natürlichen Tageslichtes erwünscht. Die in den Handel gebrachten gasgefüllten Metalldrahtlampen, deren Licht durch geeignete Glasfilter mit dem Tageslicht in Übereinstimmung gebracht werden kann (GRIMM, BELJKIND), haben bisher wenig Anwendung gefunden. Zur Verwendung gelangen in erster Linie Metallfadenlampen in luftleergemachten Glasbirnen von 15—100 Watt Stärke. Ein besonderer Vorteil der neuerdings nur noch innen leicht mattiert gelieferten Birnen ist darin zu sehen, daß das Schlierenbild des auf die Glockenwand projizierten Glühdrahtes unterdrückt, und die Blendung etwas gemildert wird. Allerdings haben die mattierten Lampen eine etwas geringere Lebensdauer und erwärmen sich etwas stärker als die Klarglasglühlampen. Nach etwa 1000 Stunden Brenndauer sollten die Glühlampen ausgewechselt werden, weil dann eine Lichtabnahme (durch Zerstäubung des Drahtes und Bildung eines metallischen Niederschlags auf dem Glaskolben) erfolgt und ihr Weiterbetrieb nicht mehr wirtschaftlich ist (LAUE).

Von andern künstlichen Beleuchtungsarten kommt noch das moderne *Gasglühlicht* in Frage. Bei der einwandfreien Anlage steht es in hygienischer Hinsicht der elektrischen Beleuchtung kaum nach. Allerdings kann sich eine Wärmeentwicklung und Luftverschlechterung bemerkbar machen, falls mehrere Brenner in einem Raume verwandt werden. In Schlafräumen sollte Gasbeleuchtung jedoch unter allen Umständen vermieden werden. Durch die in letzter Zeit vielfach erörterte und zum Teil schon durchgeführte Gasfernversorgung ist

die Gasbeleuchtung wieder mehr in den Vordergrund getreten. Wahrscheinlich dürfte sich aber das Gaslicht gegenüber den modernen elektrischen Lichtquellen auf die Dauer wohl nicht behaupten.

Der vielfach verbreiteten Meinung (BIRCH-HIRSCHFELD, SCHULECK u. a.), daß den modernen Beleuchtungsmethoden die Schuld an der Zunahme des Stars und anderer schädlicher Wirkungen auf das Auge zuzuschreiben ist, spricht GREEFF jede Berechtigung ab. Auch VAN DER HOEFE meint, man solle sich bei der Vorbeugung gegen diese Strahlenschädigungen vor Übertreibung hüten; es genüge, nur die Augen zu schützen, falls sie länger als gewöhnlich dem Einfluß ultravioletter Strahlen ausgesetzt seien. SPULER, SEITZ u. a. kommen auf Grund ihrer Betrachtungen zu der Überzeugung, daß eine Schädlichkeit — auch des Tageslichtes — wegen eines Gehaltes an ultravioletten Strahlen nicht anzunehmen ist. VOGT, HARTINGER u. a. betonen jedoch, daß die kurzwelligigen ultraroten Strahlen des Sonnenlichtes nicht nur hochgradige Schädigungen der Linse, sondern auch schwere Dauerveränderungen der Regenbogen- und Aderhaut hervorrufen können. Geeignete Schutzgläser, die allerdings nur angebracht sind, falls man sich längere Zeit intensiver Sonnenbestrahlung aussetzt, sind im Handel vielfach verbreitet.

2. Belüftung.

Die Durchlüftung der Wohnung gilt als eine der wichtigsten Forderungen der Hygiene. Sie dient einmal zur Beseitigung des in der Wohnung entstehenden Wasserdampfes, der namentlich in Verbindung mit höheren Temperaturgraden Unbehagen und Gesundheitsstörungen hervorrufen kann. Dann müssen die sogenannten Riechstoffe, die von den Menschen und auch vom Mobiliar ausgehen, entfernt werden. Nicht minder wichtig ist, daß die Zu- und Abfuhr der Luft möglichst zugfrei erfolgt, weil viele Menschen gegen Zugluft sehr empfindlich sind.

Die Luft im Raum muß dem *Behaglichkeitsgefühl* entsprechen. Diesen Begriff haben die Amerikaner besonders betont. Er besagt, daß für verschiedene Luftgeschwindigkeiten der Zusammenhang zwischen Lufttemperatur und Luftfeuchtigkeit in eine „Behaglichkeitslinie“ festzulegen ist. Die Amerikaner haben diese Linie die dem Sättigungszustand entsprechende Temperatur zugeordnet und hierfür den Ausdruck „wirksame Temperatur“ geschaffen. Die Behaglichkeitslinie wird erreicht durch die richtige Mischung von Frischluft und Unluft, bzw. durch die Be- und Entfeuchtung der Luft unter der entsprechenden Anpassung an ihre Temperatur und Bewegung (HIRSCH).

Eine ausgiebige Lüftung ist am leichtesten durchzuführen, wenn Gegenzug erzeugt werden kann; deshalb sollte der Grundriß der Wohnung so angelegt sein, daß eine Querlüftung möglich ist.

Bei vollkommen freistehenden Kleinhäusern ist die Frage der Lüftung nicht so wichtig wie bei Siedlungshäusern. Die Fensterlüftung ist nur für zeitweise Anwendung geeignet, nicht aber als Dauerlüftung, wenigstens nicht in der kalten Jahreszeit. FLÜGGE empfiehlt als Lüftung für die Schlafräume und als Dauerlüftung für die Wohnräume in der wärmeren Jahreszeit, die verbrauchte Luft durch über Dach gehende Rohre abzusaugen.

Die Lüftung der Wohnung erfolgt in einfachster Weise durch Öffnen der Fenster oder durch besondere Luftkanäle in den Innenwänden. Sehr zweckmäßig

ist es, einen Teil der Fensterfläche (etwa $\frac{1}{8}$) als Kippflügel zum Verstellen bis zu 90 Grad auszubilden. Eine langsame, stetige und in der kalten Jahreszeit weniger unangenehme Entlüftung wird jedoch besser dadurch erzielt, daß Fensterflügel, obere und untere, seitwärts verschiebbar sind. Ihrer allgemeinen Anwendung stehen indessen die zu großen Herstellungskosten entgegen.

Weniger zu empfehlen sind Jalousiefenster aus Glas, weil diese meist schlecht schließen. Auch Lüftungsscheiben und Rosetten sind wenig wirksam und rufen Belästigungen durch Zug hervor.

In den Kleinwohnungen, die mit den Mitteln des zusätzlichen Bauprogramms der Reichsregierung erstellt werden sollen, ist auch eine diagonale Lüftung zulässig. Dieser kann aber, da sie sicherlich nicht die Leistungen der Querlüftung aufzuweisen hat, vom hygienischen Standpunkte nur dann zugestimmt werden, falls den Bewohnern ein häufigerer Aufenthalt in der Sonne und in bewegter Luft leicht möglich ist.

Die *künstliche Belüftung* ist in Kleinwohnungen weder notwendig noch wirtschaftlich.

Für die Gesunderhaltung der einzelnen Häuser ist auch die *Belüftung der Häuserblöcke* selbst notwendig. Zu diesem Zwecke muß sowohl der Raum zwischen den Häusern als auch der Hof durchlüftet werden können.

Zur Erzielung einer einwandfreien Wohnungslüftung sind jedoch auch heute noch viele Fragen zu lösen; es bedarf noch wirksamer Arbeit, um für die praktische Lüftungshygiene zu eindeutigen Ergebnissen und brauchbaren Grundsätzen zu kommen (BÜRGERS).

3. Schutz gegen Wohnungsfeuchtigkeit.

Feuchte Wohnungen sind in hohem Grade gesundheitsschädlich. Sie wirken wärmeentziehend, durchfeuchten Kleider, Betten usw. und können so Störungen der Wärmeregulierung, Erkältungskrankheiten, rheumatische Beschwerden, Disposition zu Infektionskrankheiten, Nierenerkrankungen usw. verursachen. Im Sommer erschwert die feuchte Luft die Wärmeabgabe der Haut, wodurch Beklemmungsgefühl hervorgerufen werden kann (PRAUSNITZ). Vielfach sind allerdings die Beschwerden bei feuchten Wohnungen übertrieben und sichere Nachweise der Beziehungen zwischen feuchter Wohnung und Gesundheit sind nach Untersuchungen von ABEL oft schwer zu führen. An feuchten Wänden lockern sich die Tapeten, Schimmelpilze können sich ansiedeln und durch ihren moderigen Geruch die Luft verschlechtern. Feuchte Wände erhöhen ferner die Wärmeleitfähigkeit (MATSCHINSKI) und leiten auch den Schall besser. Die Möbel verziehen sich, bzw. gehen aus dem Leim.

Die Wohnungsfeuchtigkeit kann verursacht sein durch *Bodenfeuchtigkeit*, sei es, daß das Grundwasser zu hoch steht oder die Gründungen gar nicht oder schlecht isoliert sind; weiter auch durch Niederschlagen von Wasserdampf an luftundurchlässigen Wänden in Räumen, in denen viel Wasserdampf entwickelt wird (Küchen, Waschküchen), oder in dicht bevölkerten, engen, schlecht gelüfteten Räumen, endlich auch, falls Wände sehr stark abgekühlt werden (dünne Außenwände an der Wetterseite, nicht geheizte Schlafzimmer bei starker Kälte). Als weitere Ursache der Feuchtigkeit kommt die Durchnässung der Wände durch *Schlagregen* in Frage. Sodann wird bei der Erstellung von Bauten, bei denen Ziegelsteine, Kalksandsteine u. a. verwandt wurden, sehr viel Wasser

in den Bau getragen. Die modernen, später zu besprechenden Bauweisen wirken in dieser Hinsicht viel günstiger. Die Austrocknungszeit kann bei diesen meist ganz wesentlich verkürzt werden.

Durch geeignete Entlüftung, insbesondere Querlüftung, kann in den meisten Fällen die Entwicklung von Feuchtigkeit in den Wohnungen vermieden werden. Sollte diese jedoch in stärkerem Maße an den Außenwänden auftreten, so empfiehlt sich die Anwendung der sogenannten Zug- um Zuglüftung; d. h. man heizt die betreffenden Räume bei geschlossenen Fenstern etwa 3 Stunden lang und lüftet dann anschließend für etwa $\frac{1}{2}$ Stunde ausgiebig durch Querlüftung. Wird dieses Verfahren 2—3 mal täglich durchgeführt, so trocknen in den meisten Fällen die in Frage kommenden Räume in einigen Wochen vollkommen aus. Als besondere *Maßregel zur Verhütung, bzw. Beseitigung der Bodenfeuchtigkeit* kommen noch in Anwendung Drainage, Anlegung von Luftgräben vor den Grundmauern und Isolierung der Gründungen. Feuchte Innen- und Außenwände werden durch geeignete Auswahl der Baustoffe, durch Anlegen wagerechter Luftschichten, Aufbringen wetterfesten Verputzes, sowie durch Verkleidung mit Schiefer, Leichtplatten u. a. m. verhütet. Über den Schutz der Wetterseite ist näheres in Abschnitt „Außenmauern und Gründungen“ gesagt. Wichtig ist auch, daß nur salzfreie Steine und trockenes Holz verwandt werden. Unter allen Umständen sollte aber vermieden werden, daß Dung- und Abortgruben unmittelbar an Steinmauern grenzen, weil diese sich allmählich mit Salpeter vollsaugen und die Mauern dauernd feucht halten (KORFF-PETERSEN) und allmählich zerstören (Mauerfraß). Besondere Aufmerksamkeit ist auch den Balkenköpfen zu schenken; ihre Stirnseite soll unbedeckt einige cm vom Mauerwerk entfernt bleiben, damit etwa im Holz vorhandene Feuchtigkeit verdunsten kann. Allseitig werden sie zweckmäßig durch eine Umhüllung mit Asphaltpappe oder durch einen Anstrich mit Asphaltteer, u. a. m. geschützt; auch ist ratsam, sie vorher mit pilztötenden Mitteln (Fluornatrium, Dinitrophenolsalz, Kieselflußsäure, Magnesium, Mikrosol, Sublimat, Fluralsil, u. a. m.) zu streichen (KORFF-PETERSEN, SCHWALBE, SCHEPP, BERLING, MOLL, RASSER, PENNEWITZ, WILBRUCH). Eine Zusammenstellung der zahlreichen Mittel, die als Schutz- und Dichtungsmittel für Steine, Holz und Eisen auf den Markt gebracht sind, findet sich bei SEWERT, ¹.

4. Schutz gegen Schall.

In neuerer Zeit wird auf die Schallsicherheit, selbst in ausgesprochenen Wohnstraßen und namentlich auch in Siedlungen in der Regel aus Ersparnisgründen wenig Rücksicht genommen (HAHN und EISENBERG). Ein behagliches Wohnen ist aber in hohem Grade abhängig von der Bekämpfung des Lärms. Nicht nur Zank und Streit zwischen den Parteien werden in schlecht oder nicht gegeneinander isolierten Bauten beobachtet, sondern auch die Arbeitsleistung wird wesentlich herabgesetzt. Ein Haus wird zudem im Werte herabgemindert, falls der Nachbar jedes Sprechen oder jedes Geräusch mithört. Die Klagen mehren sich insbesondere in neuerer Zeit, seitdem vorwiegend Beton- und Steineisendecken verwandt werden. Diese Decken sind wegen ihrer geringen Konstruktionsstärke wohl wirtschaftlicher, besitzen aber eine hohe Resonanzwirkung.

¹ SEWERT: Technisches Baunachschlagebuch, Der Baukalender 1931.

Die Schalleitung ist um so größer, je dünner und weitgespannter die Deckenkonstruktion ist. Das aufgehende Mauerwerk überträgt die durch Resonanzwirkung verstärkten Geräusche und Erschütterungen nicht nur auf die unmittelbar angrenzenden Räume, sondern durch alle Stockwerke des Gebäudes und vielfach auch durch die der Nachbargebäude.

Die Schalltechnik unterscheidet zwischen *Boden-* und *Luftschall*. Ersterer nimmt seinen Weg von der Geräuschquelle (Erschütterungen durch Lastwagen, Straßenbahnen, Trittschall, Musik u. a. m.) direkt in die Gebäudekonstruktion und wird in dieser weitergeleitet, um dann an anderen Stellen des Mauerwerks als Luftschall auszustrahlen. Letzterer geht durch die Luft, also durch undichte Türen, poröse Mauern u. s. w.; er kann bei genügender Tonstärke auch ganze Bauteile (Wände) in Schwingung versetzen, die dann den Ton auf der anderen Seite wieder abgeben oder als Bodenschall weiterleiten. Die hierbei entstehenden Schwingungen pflegen sich als Schub-, Verdichtungs-, Biegungs- und Oberflächenwellen über große Entfernungen hin fortzuleiten (BRETZKE). Als gute Leiter gelten alle festen Baustoffe, wie Ziegelmauerwerk, Beton, Eisen u. a. Vom bauakustischen Standpunkt ist deshalb die Entwicklung der modernen Eisenbeton- oder Stahlskelettbauweisen als ungünstig anzusprechen. Die gleichen Eigenschaften wie die Baustoffe zeigen auch der Baugrund und das Grundwasser. Eine direkte Schallübertragung wird oft durch Schornsteinrohre, Lüftungskanäle, Deckenschlitze, die für Wasserleitungsrohre u. dgl. angebracht sind, vermittelt.

Der Bodenschall kann, falls die Bekämpfung am Entstehungsorte nicht möglich ist, durch Absonderung der einzelnen Bauglieder voneinander, durch wirksame Unterbrechungen in den Decken, Deckenauflagern und im aufgehenden Mauerwerk, durch Baustoffe möglichst ungleicher Schalleitung (MICHEL), ferner durch Isolierung der Geräuschquelle bekämpft werden. Hierbei muß jedoch die Aufrechterhaltung der statischen Festigkeit des Bauwerks und die Anwendung eines haltbaren, elastischen, aber auch tragfähigen Isoliermaterials gefordert werden. Der Architekt soll hier sachgemäß vom Schalltechniker beraten werden.

Zur Verhütung der Schallübertragung von Haus zu Haus wird vielfach auch eine sorgfältige Trennung der Giebelmauern notwendig sein. Am zweckmäßigsten wird dies erreicht durch die Zwischenschaltung einer Luftschicht. Ist diese aus technischen Gründen nicht erwünscht, so kann die Einlage weicher Isolierplatten (Lignat-, Celotex-, Korsil-, Absorbit-, Antivibritplatten u. ä.) empfohlen werden. Bei richtiger Anwendung können derartige Gebäudeisolierungen sehr vorteilhaft sein; sie sollten deshalb in den Grundmauern eines jeden Großstadthauses zum Schutze gegen Straßenerschütterungen angebracht werden. Eine Übertragung der Straßenerschütterungen (Verkehrsböden) kann auch durch die Anlage von Vorgärten wirksam bekämpft werden. Ist ihre Anlage jedoch nicht möglich, so empfiehlt es sich, das Straßenpflaster nicht bis unmittelbar an die Hauswand herangehen zu lassen.

Für die Isolierung von Geschoßzwischendecken sind Spezialkonstruktionen bekannt, die teils durch Anwendung von Hohlsteinen, teils auf andern Wegen die Schallsicherheit erzielen sollen. Stein- und Betonkörper sind immer schallleitend. Aufgabe des Architekten ist es daher, durch zweckentsprechende Isolierung der Deckenaufleger und des Fußbodenbelages eine hinreichende Schalldämpfung zu erzielen.

Die Untersuchungen zahlreicher Autoren über das Fortpflanzungsvermögen des Luftschalles führten zu dem übereinstimmenden Ergebnis, daß sehr dichte Wände am besten isolieren, wenn sie nicht wegen zu geringer Konstruktionsstärke und großer Spannweite durch die Luftschallwellen in Resonanzschwingungen versetzt werden. Als ausreichende Isolierung für den gewöhnlichen Sprechverkehr genügt eine etwa 1 Stein starke Wand. Aus konstruktiven Gründen (Belastung, Raumersparnis, Zersetzbarkeit usw.) reicht diese Stärke jedoch vielfach nicht aus. Kork ist für die Zwecke der Luftschallisolierung weniger geeignet, da er die Schallwellen durchläßt. Auch die Erstellung kombinierter Wände mit dazwischen angeordneter Luftschicht führt nicht immer zum Ziele, weil die zwischen den Wänden liegende Luftsäule ebenfalls in Resonanz versetzt wird und den Schall an die zweite Wand weitergeben kann. Auch eine Sandschüttung erfüllt nicht immer den gewünschten Zweck, weil wegen des Mangels an Federungsvermögen eine ungeminderte Druckübertragung stattfindet. Mehr zu empfehlen sind Schutzisolierungen mit Torfoleumplatten, Torf- oder Sägemehl, Absorbit u. a. m.

Einen wirksamen Schutz gegen *Straßenlärm* bilden Doppelfenster und ein gutes Abdichten der Fenster mit Filz, Asbest- oder Korkstreifen.

5. Bebauungsplan.

Bei der Aufstellung von Bebauungsplänen für größere Gebiete sollten die Flächen einer Stadt eingeteilt werden in solche für Gemeinschafts-, Wohn-, Geschäfts-, Erholungs- und Verkehrszwecke. Alle sind in ein angenehmes Verhältnis zu einander zu bringen (BLOCK). Auch sollte berücksichtigt werden, daß die Entfernung der Wohnviertel von den Arbeitsstätten nicht zu groß ist (DRESEL und GRABE), und die Wohnstraßen für geistige Arbeiter möglichst ruhig gelegen sind. Für die Sanierung unserer Städte war es höchste Zeit, daß die alten Bauordnungen einer Revision unterzogen wurden. Sie erleichtern jetzt beispielsweise die veralteten, zu weitgehenden Bestimmungen hinsichtlich der Standfestigkeit und Feuersicherheit bei Kleinwohnungen; ferner sieht man von der Aufstellung einheitlicher, gleichartiger Bestimmungen für die Bebauung des ganzen Stadtgebietes ab. Man ist heute bestrebt, die dicht bebauten Großstädte aufzulockern. Eine Trennung nach Industrie- und Geschäftstadt, sowie nach in nicht zu großer Entfernung gelegenen Wohnsiedlungen (sogenannte *Trabantenstädte*) im Grünen wird hierbei empfohlen. Im Stadtinnern ist bei Grundstücken das Verhältnis von Baufläche zur *Freifläche* auf höchstens 7 : 10 festgesetzt. In den Außenbezirken wird der Anteil der Freiflächen gestaffelt bedeutend größer. Um das spätere Bebauen des Blockinnern zu verhüten, werden von der Baupolizei rückwärtige Baufluchtlinien vorgeschrieben, die auch bei einer späteren Bebauung nicht überschritten werden dürfen.

Weil der dauernde Aufenthalt in geschlossenen Räumen die Gesundheit der Bewohner gefährdet, muß auch bei der bestgebauten Wohnung die Möglichkeit gegeben sein, leicht ins Freie zu kommen. Diese Möglichkeit des täglichen Frischluftgenusses hat man geradezu als „Ergänzungsraum“ bezeichnet (NEUBERT). Im Bebauungspläne müssen deshalb auch *Freiflächen*, d. s. Gebietsteile einer planmäßig entwickelten Stadt, die im Gegensatz zu Wohn-, Industrie- und Verkehrsflächen dauernd von jeder Art baulicher Benutzung freizuhalten sind (RAPPAPORT), in Form von Sportplätzen, Parkanlagen, Wasserflächen und

Schrebergärten in ausreichender Zahl und Ausdehnung vorgesehen sein. Wichtig ist aber, daß die Frei-, Grün- und Wasserflächen auch tatsächlich als Ergehungsflächen von jedermann zur Bewegung benutzt werden können (KUHN). Nach den Ermittlungen des „Reichsausschusses für Leibesübungen“ rechnet man an Spiel- und Sportplätzen auf den Kopf der Bevölkerung rund 3 qm; hinzu soll noch ein kleinerer Prozentsatz für Kleinkinderspielplätze und Grünflächen innerhalb des Wohngebietes kommen; nach den bisherigen Erfahrungen im Flachbau mit eigenen Gärten etwa 1 qm, insgesamt also 4 qm Freifläche, in höher geschossigen Wohngebieten etwa 4 qm, insgesamt also 7 qm auf den Kopf der Bevölkerung. Zu diesen kleinen Grünflächen in den einzelnen Wohngebieten treten noch die großen Freiflächen, die bei der gesamten Plangestaltung einer Stadt berücksichtigt werden müssen, und die in den derzeitigen kommunalen Grenzen in Zukunft untergebracht werden sollen. Als erstrebenswerte Zahl sollen 100 qm Freiflächen aller Art auf den Kopf der Bevölkerung genommen werden (RAPPAPORT).

Bei der Anlage der *Straßen* spielen meistens technische Erwägungen die Hauptrolle. Sie bedingen auch die drei wichtigsten Gefahren für Leben und Gesundheit der Passanten: Unfallgefahr, direkte und indirekte Schädigung durch Luftverschlechterung und nervöse Belästigung durch den Lärm (SÜPFLE). Wenn möglich, sollte eine strenge Trennung zwischen Verkehrs- und Wohnstraßen durchgeführt werden. Ferner ist für unser Klima die *Richtung der Straße* von größter Wichtigkeit, weil bei uns die Zahl der trüben Tage, an denen Regen, Schnee oder Nebel vorherrschen, etwa zwischen 210 und 310 Tagen schwanken. Die günstigste Besonnung wird bei einer diagonalen Richtung der Straßenzüge, NW—SO und NO—SW, erzielt (GÄRTNER, v. GRUBER, SCHOENFELDER). Übrigens verlangen die verschiedenen örtlichen klimatischen Verhältnisse eine besondere Berücksichtigung, so daß eine einheitliche Lösung für ganz Deutschland nicht angebracht ist (NUSSBAUM).

In verkehrsreichen Straßen ist immer die Anlage von *Bürgersteigen* notwendig. Vom hygienischen Standpunkt aus ist es dringend erwünscht, daß das *Pflastermaterial* hart und schwer zerreiblich ist, damit eine Staubbildung hintangehalten wird. Als dauerhaft haben sich bewährt Basaltlava-, Grauwacke-, Granit-, Basaltkleinpflaster, Stampfasphalt, Makadam, Teermakadam, Hartbeton u. a. m. (FRANK, MÜLLER, CHANCE, PETRY, TEMME u. a.). Selbstverständlich muß auch für Straßen, an denen nur Kleinhäuser liegen, ein gutes, wasserfestes und nicht staubendes Straßenbefestigungsmaterial gewählt werden (SCHEUERMANN).

Die Mindestbreite der *Verkehrsstraßen* ist so zu bemessen, daß zwei Wagen ungehindert aneinander vorbeifahren können. Als übliche Breiten kommen für diese in Frage 5—7,5 oder 10 m. Bei reinen *Wohnstraßen* genügen 4—4,5m. Damit die Häuser einen genügend weiten Abstand voneinander haben, kann der nicht für Verkehrszwecke beanspruchte Raum Vorgärten aufnehmen. Bei einer solchen Anlage stellen sich die Straßenbaukosten, die auf die einzelne Wohnung der Siedlung fallen, nicht sehr hoch; eine weitläufige Bebauung beansprucht weniger Aufwand. Über die Belichtungsverhältnisse siehe im Abschnitt Licht.

Bei der Bebauung eines Grundstücks sollten grundsätzlich mindestens 30% der Grundfläche von jeder Bebauung freigehalten werden. Ferner sollte bei der Neuerschließung von Baugelände die Fläche, die unbebaut bleiben soll,

von der durchschnittlichen Höhe der Bauten abhängig gemacht werden. Werden zweigeschossige Häuser gebaut, so sollte die Freifläche mindestens 40% und bei dreigeschossigen Häusern mindestens 50% betragen.

Im Gegensatz zu der in der ersten Nachkriegszeit einsetzenden Bewegung, die Auflockerung des Wohnwesens möglichst durch Einzelhausbesitz mit Gärten als Flachbau zu erreichen, führte die Entwicklung der letzten Jahre zu der Auffassung, daß das Großwohnhaus für städtische Verhältnisse aus wirtschaftlichen Gründen der Haupttyp bleiben müsse; allerdings muß das Blockinnere freigehalten und auf Querflügel und Hinterhäuser verzichtet werden (WAGNER-SPEYER). Sicherlich ist aus verschiedenen Gründen der Flachbau vorzuziehen. „Wer ein Eigentum besitzt, hegt es mit aller Liebe und hält es imstande; er findet Erholung oder Muße im eigenen Heim. Auch lehren die Erfahrungen, daß der Sparbetrieb bei den Kleinhausbesitzern stark ausgeprägt ist“ (LOSSEN). Und GRETSCHEL schreibt, „Die Mietskaserne ist das Massengrab der Vaterlandsliebe, geradeso wie das Kleinhaus, das Eigenheim die Wurzel zur Heimatliebe in sich trägt“. Unter den derzeit wirtschaftlich ungünstigen Verhältnissen kann aber auf den Bau von Stockwerkshäusern nicht verzichtet werden. Bei genügender Berücksichtigung der hygienischen Anforderungen und bei hinreichend großen Freiflächen kann auch das *Stockwerkhaus* ein gesundes Wohnen ermöglichen. Von maßgebender Bedeutung sind bei solchen die Wärmeverhältnisse in den einzelnen Stockwerken. Sie werden einmal bestimmt durch den abkühlenden Einfluß des Erdbodens, der sich im Keller stark, im Erdgeschoß deutlich, im ersten Stock noch schwach und im zweiten und in höheren Stockwerken überhaupt nicht mehr bemerkbar macht. Weiter wird die Raumtemperatur in den einzelnen Stockwerken durch die Sonnenbestrahlung beeinflusst, die je nach der Art und Güte der Zwischendecken mehr oder weniger in die darunter gelegenen Stockwerke weitergeleitet werden kann. Vorwiegend hat die *Mansardenwohnung* unter der Sonnenbestrahlung im Sommer zu leiden. Im Winter macht sich in ihr der Einfluß der Kälte und des Windes, die Schwitzwasserbildung in Räumen usw. unangenehm bemerkbar. Angenehmes Wohlbefinden wird in einer Dachwohnung selten angetroffen. Deshalb sollte das Ausbauen der Mansarden zu Wohnzwecken tunlichst eingeschränkt werden (PRAUSNITZ); falls sie gegen die Einflüsse der Außentemperatur durch Verkleiden mit Torfoleum, Celotex bzw. diesen gleichwertigen Platten hinreichend geschützt wird, hat sie allerdings den Vorzug vor der Kellerwohnung. Sicherlich sind auch derartige Dachwohnungen in jeder Hinsicht besser als viele der sonstigen unternormalen Wohnungen; man kann deshalb in der Zeit der heutigen Wohnungsnot die Mansardenwohnungen von Fall zu Fall zum Wohnen freigeben.

In *Flachbauten* kommen beide Einflüsse, sowohl die Bodenkühle als auch die Dachwärme zur Geltung. Beide gleichen sich in günstigem Sinne aus. In zwei- und mehrgeschossigen Häusern kommt der kühlende Einfluß des Bodens auf das oberste Geschoß nicht mehr merklich zur Auswirkung, so daß sich die Dachwärme unbeeinflusst fühlbar machen kann. Dadurch werden beträchtliche Temperaturunterschiede in den einzelnen Stockwerken hervorgerufen. Die Wärme der oberen kann noch gesteigert werden durch Herde und Kamine, die jedem Stockwerke Wärme zuführen. Je größer ihre Zahl und je kleiner die Wohnungen, um so höher ist natürlich die Zahl der Wärmequellen. Bei

Kleinwohnungsbauten ist deshalb die Forderung berechtigt, die Stockwerkszahl auf ein Mindestmaß zu beschränken, obgleich sie im Winter günstigere Wärmeverhältnisse hervorrufen und so eine Einsparung von Heizmaterial bewirken.

Die Wärmeverhältnisse in Flachbauten sind im Hochsommer auch insofern vorteilhafter, als *die offene Bauart* eine ausreichende Lüftung und Abkühlung der Wohnungen gestattet. Der erfrischende Einfluß des Luftzuges kommt mehr zur Geltung, weil eine Querlüftung möglich ist und die weniger massiven Wände ein geringes Wärmespeichungsvermögen besitzen (HARBERS).

Gegen die ausschließliche Verwendung von *Kleinhäusern* sprechen vor allen Dingen volkswirtschaftliche Gründe. Wollte man die ganze Bevölkerung

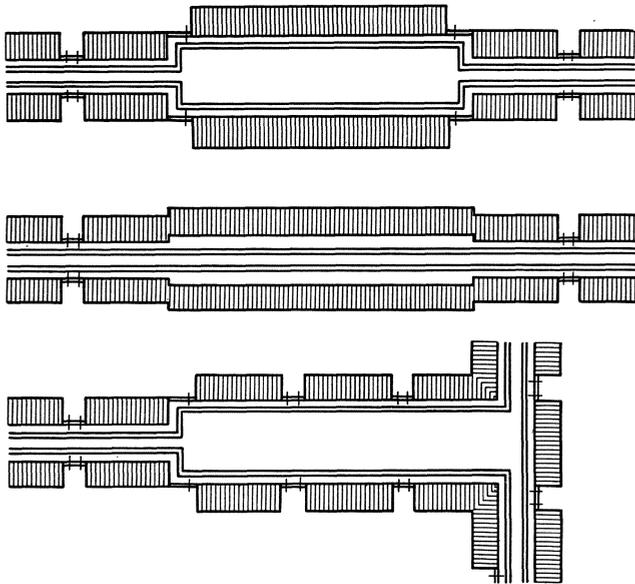


Abb. 4. Reihenhäuser in aufgelöster Anordnung.

unserer Großstädte in Einzelhäusern unterbringen, so würden die Städte eine zu große Fläche einnehmen. Die Entfernungen von der Wohnung zur Arbeitsstätte würden nicht nur die Freizeit erheblich verkürzen, sondern auch erhöhte Auslagen (Straßenbahnkosten usw.) verursachen und zuviel Volksvermögen in Form verlorener Wegstunden vergeuden (HEILMANN). Ferner würden die Kosten für Straßenbau, Kanalisation und Beleuchtung, die sich nach der Länge des Straßennetzes richten, derart gesteigert werden, daß sie für die Kommunen nicht mehr tragbar wären. Außerdem würden die Baukosten für die Errichtung und Unterhaltung von freistehenden Einzelhäusern erheblich höher sein. Als Folge davon müßte an der Einrichtung und dem Ausbau der Wohnung gespart werden.

Aus wirtschaftlichen Gründen werden daher heute zur Behebung der Wohnungsnot fast ausschließlich *Stockwerksbauten*, *Einfamilienreihenhäuser* und *Doppelhäuser* gebaut. Gegen die Errichtung des Einfamilienreihenhauses wurde eingewandt, daß es dem Straßensbild einen eintönigen Charakter verleihe. Durch eine zweckentsprechende Gliederung kann jedoch, wie viele Beispiele zeigen, eine gute architektonische Gestaltung erzielt werden (Abb. 4).

Außerdem ziehen viele Familien das Wohnen in *Stockwerkshäusern* vor, weil die Hausfrau beim Fehlen von Personal die Arbeit für die Haushaltung und Reinhaltung der Wohnung im Einzelwohnhaus nicht allein bewältigen kann. Weiter wird die Arbeitsleistung wesentlich vermindert, falls die Räume in einer Ebene liegen; auch sehen manche Familien in dem Alleinwohnen eine gewisse Gefahr, namentlich, wenn die männlichen Hausinsassen längere Zeit abwesend sind. Endlich ist der Erwerb und die Unterhaltung eines Einfamilienhauses kostspieliger als das Wohnen in einer Etage.

Das *Einfamilienreihenhaus* (Abb. 5) kann dennoch zur Zeit wohl als die günstigste Form des Wohnhauses angesehen werden, weil es seinen Bewohnern

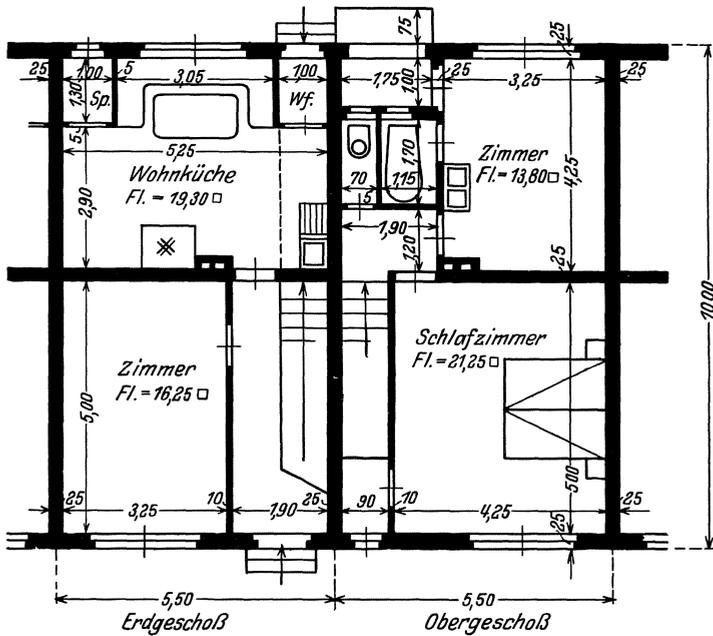


Abb. 5. Einfamilienreihenhaus.

die Vorteile des Einfamilienhauses bietet, und seine Errichtung weniger Bodenfläche verlangt. Dabei sind die Herstellungs- und Unterhaltungskosten verhältnismäßig gering, bzw. wirtschaftlich tragbar.

In den Großstädten, besonders in der City, läßt sich jedoch auf den Bau von *Stockwerkshäusern* (Abb. 6) nicht verzichten. Ihre *Stockwerkszahl* sollte aber wegen der im Sommer auftretenden ungünstigen Wärmeverhältnisse in der Regel drei Geschosse nicht übersteigen, falls die Häuser Kleinwohnungen enthalten. Als erstrebenswerte hygienische Mindestforderung sollte gelten: Die Haushöhe (bis zur Decke des obersten Geschosses) nach der Straße sollte nicht höher sein als die Breite der Straße. PRAUSNITZ verlangt, wenn irgend möglich, das Verhältnis von Haushöhe zur Straßenbreite mit 2 : 3 zu bemessen. Wird dieses Maß immer durchgeführt, sowohl für die Vorder- als auch für die Rückseite des Hauses, so erübrigen sich weitere Bestimmungen über die nicht zu bebauenden Freiflächen des Grundstückes, Hofgrößen und dgl. (PRAUSNITZ).

Im wesentlichen wird das Verhältnis der Haushöhe und Straßenbreite vom jeweiligen Ortsklima abhängen. In Ost- und in Süddeutschland ist die Helligkeit

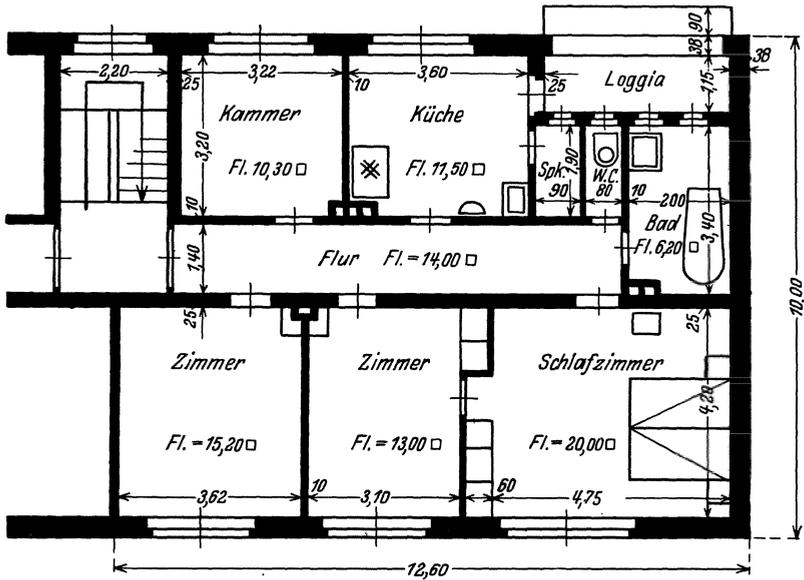
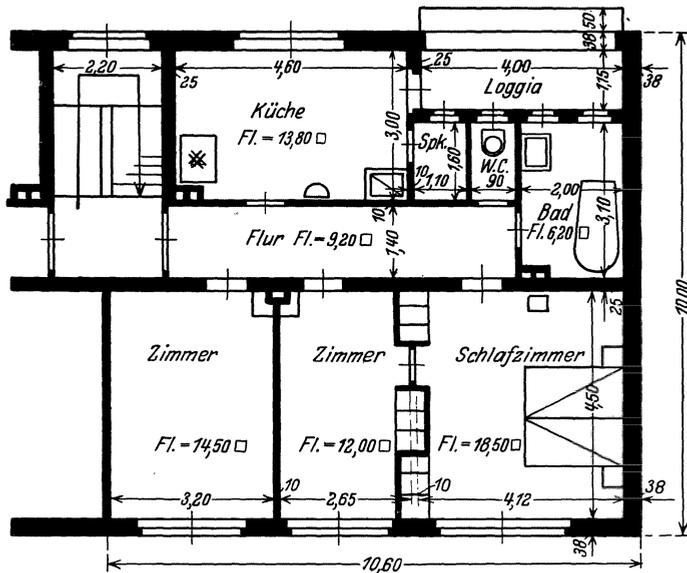


Abb. 6. Kleinwohnungstyp im Stockwerkshaus.

etwa $1\frac{1}{2}$ bis 2 mal so groß wie im Westen und Nordwesten Deutschlands. Die im Westen weitaus häufigere Bewölkung wirkt sich weiter lichtraubend aus.



Mittel- und Hochbauten, weil die Wohnräume bei ersteren im Erdgeschoß liegen, in letzteren ihre Wahl freizustehen pflegt (NUSSBAUM).

In den Grundrissen N. 7, 8, 9 und 10 haben wir versucht, für die angeführten Wohnungstypen Lösungen zu finden, die im wesentlichen den Anforderungen entsprechen, die wir unseres Erachtens an Klein- und Kleinstwohnungen stellen

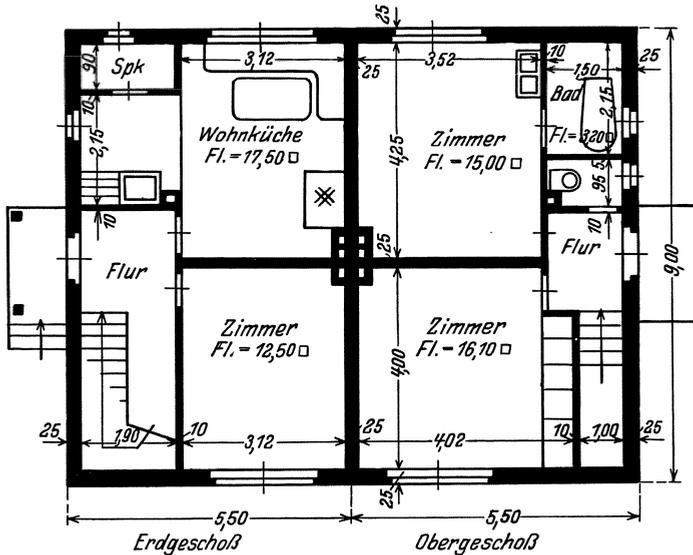


Abb. 8. Kleinwohnungen im freistehenden Doppelwohnhaus.

müssen. Und zwar nicht nur hinsichtlich der Mindestraumgrößen und Lage der einzelnen Räume zu einander, sondern auch hinsichtlich der unbedingt zu fordernden gesundheitlichen und zum behaglichen Wohnen beitragenden Einrichtungen, wie Bad, Wandschränke u. a. m. Sodann sind die Grundrisse der Reihen- und Doppelhäuser so eingerichtet, daß sie getrennt auch als Einzelwohnhäuser, bzw. Kleinstwohnungen verwendet werden können.

6. Bauteile.

a) Außenmauern und Gründungen.

Die Außenwände dürften als die wichtigsten Teile des Hauses anzusehen sein. Sollen sie dem Bewohner Wohlbefinden und Wohlbehagen gewähren, so müssen sie frost- und wetterbeständig sein, Wohnungsfeuchtigkeit ausschalten, schlechte Schalleiter und feuersicher sein. Zur Erzielung günstiger Wärmeverhältnisse sind weiter an die Raumumfassungen folgende Ansprüche zu stellen: Niederes Wärmeleitungsvermögen, Niedrighaltung des Wärmedurchgangs, Dichtung der Außenwände und Bildung eines ausreichenden Wärmespeichers (NUSSBAUM, WIEPRECHT u. a.).

Fachwerkwände oder 1 Stein dicke Mauern sind im allgemeinen nicht imstande, durch Wärmespeicherung einen genügenden Ausgleich der Temperaturschwankungen herbeizuführen, selbst bei Verwendung guter poröser Baustoffe. Sie eignen sich nur bei geschützter Lage des Hauses. Zu starke Massivwände haben den Nachteil, daß sie im Winter viel Kälte aufnehmen, die schließlich

bis zur inneren Wandfläche vordringen kann, namentlich bei nur zeitweise geheizten Räumen. Wird dann die Zimmerluft durch Anheizen oder durch Eindringen der warmen Sommerluft wärmer, so kann es zur Schwitzwasserbildung kommen (REIHER); der Putz und die Anstriche der Wände werden hierdurch allmählich zerstört, die Tapeten fallen ab, die Luft im Raum bekommt einen modrigen Geruch, an Kleidungsstücken wird Schimmelbildung beobachtet u. a. m. Abhilfe kann in solchen Fällen nur erzielt werden, wenn die Innenflächen der Wände mit schlechten Wärmeleitern verkleidet werden. Abgesehen von reichlicher Lüftung kommen hierfür vollporöse Ziegel, Korkplatten, Torfoleum u. a. m. in Frage.

Für die Standfestigkeit des Hauses ist von Bedeutung, daß bei schlechtem Baugrund, Moorboden und bei hohem Grundwasserstand die Gründung auf eisenarmierten Betonplatten, bzw. auf Beton- oder Holzpfahlrosten errichtet wird. Auch müssen die Gründungen gegen Feuchtigkeit vom Boden aus geschützt werden, falls notwendig durch Drainage des Bodens, Anordnung von Luftgräben um das Haus, Verwendung von möglichst wenig porösem Material (feste Bruchsteine, Beton, hartgebrannte Ziegel, Klinker, Kalksandsteine usw.). KNAPPEN verwirft die Verwendung wasserdichter Stoffe für die Beseitigung der Feuchtigkeit. Er befürwortet gerade stark poröse Baustoffe und sucht ihre Atmung zu fördern. Er will dieses durch Einbau von geeigneten Röhren aus porösem, gebranntem Ton (Terrakotta) von 1,2 Zoll in Form eines selbsttätigen automatischen Syphons erreichen. Durch diese Drainage des Mauerwerks soll nicht nur die Trockenhaltung der Mauer, sondern auch die völlige Austrocknung feuchter Wände erzielt werden. Doch dürfte eine derartige Isolierung wirtschaftlich nur in Ausnahmefällen durchführbar sein.

Um ein Haus dauernd trocken zu halten, muß es je nach der Lage und dem Ortsklima auch gegen Schlagregen geschützt werden. Als Schutz der Außenwände kommt in Frage eine Verblendung mit wasserundurchlässigen oder wenig durchlässigen, wetterbeständigen und nicht zur Reißbildung neigenden Steinen (gesinterte Ziegel, Glasurziegel, Klinker, Bruchsteine, Muschelkalk, Travertin, dichte und feinkörnige Kalksteine). Ferner finden Anwendung Schieferplatten, Kalkziegel, Dachziegel, Schindeln oder eine Behandlung durchlässiger Steine mit Fluaten, Kaliwasserglas u. a. m. Auch können die Wände verputzt werden. Soll der Putz aber dauerhaft sein und gut haften, so muß er Zuschläge von langsam bindendem Zement, Traß, Bitumen u. a. m. erhalten. Bewährt haben sich auch die neuzeitlichen Stein- und Edelputze (Terrasit, Terranova). Ein Schutz durch Efeu usw. ist bei Wänden mit durchlässiger Oberfläche nicht zu empfehlen, weil die Schlingpflanzen das Mauerwerk zerstören.

In neuerer Zeit wird vielfach die *Hohlwand* als Wetterschutz verwandt. Sie erfüllt aber ihren Zweck nur dann vollständig, falls die eingeschlossene Luftschicht ruht, oder die Hohlräume mit Infusorienerde, Kieselgur usw. gefüllt sind. (Über die modernen Wandkonstruktionen siehe Abschnitt Bauweisen).

Von der Güte der *Gründungen* hängt in erster Linie die Standfestigkeit des Hauses ab. Abgesehen von der Einsturzgefahr besteht die Gefahr der Reißbildung mit ihren nachteiligen Folgen für Reinlichkeit, Wärme, Ruhe usw. Für die Dauerhaftigkeit der Mauern spielt auch der Schutz gegen Bodenfeuchtigkeit eine große Rolle. In einem feuchten Boden können die kohlen-säuren, humin-säure- und stickstoffhaltigen Flüssigkeiten teils auf chemischem Wege, teils

unter der Einwirkung von Mikroorganismen Umwandlungen und Ausblühungen hervorrufen, welche das Mauerwerk zerstören, falls es aus Kalksteinen, Sandsteinen mit kalkigem oder tonigem Bindemittel, bzw. ungenügend gebrannten Ziegeln erstellt wurde. Für die Gründungen dürfen deshalb nur solche Baustoffe verwandt werden, die diesen Einflüssen standhalten (Klinker, feste Bruchsteine, Beton von geeigneter Mischung usw.), es sei denn, daß sie durch besondere Maßnahmen geschützt werden; in Frage kommen Einbettung der Steine in kieselige Bindemittel, Mörtel mit Traß-, Ziegel- oder Hochofenschlackenmehl. Im trockenen oder schwach feuchten Boden können die meisten Steine (Natur- und Kunststeine) verwandt werden.

Einen weiteren Schutz bedürfen die Grundmauern gegen die aufsteigende Feuchtigkeit, die meist zur Wohnungsfeuchtigkeit mit ihren Folgeerscheinungen führt. In Frage kommen Isolierschichten aus Asphalt, bzw. Filzpappe mit Bleieinlagen, Gußasphalt usw. innerhalb der Mauern. Gegen seitlich eindringende Feuchtigkeit kann die Außenseite der Mauer durch Zementverputz und Anstrich mit Goudron, Asphaltlack, Inertol, Syderosthen, und ähnlichen Präparaten (Zusammenstellung bei SIEWERT) geschützt werden. Vorteilhaft ist auch der Zusatz von Bitumenpräparaten, bzw. die Anordnung einer Luftschicht von etwa 25 cm Breite innen oder außen vor den Kellerräumen zur Verhütung des Zutritts von Feuchtigkeit.

Das Aufsteigen der Feuchtigkeit wird auch verringert, wenn das Haus unterkellert wird. Aus diesem Grunde und, um genügend Vorratsräume zu erhalten, ist die *Unterkellerung* von Stockwerkhäusern dringend zu empfehlen. Die vielfach verbreitete Annahme, daß die Unterkellerung einen guten Wärmeschutz des Erdgeschoßfußbodens gäbe, ist falsch. Ein Fußboden, der unmittelbar durch eine Luft- oder undurchlässige Trennungsschicht geschützt, über dem Erdboden liegt, ist im Winter meist wärmer und leichter zu heizen als ein über dem Keller gelegener Fußboden. Im Sommer wirkt sich das Erdreich dagegen in kühlendem Sinne auf den Fußboden aus (NUSSBAUM, MUTHESIUS). FLÜGGE, SPITTA, KORFF-PETERSEN sind allerdings der Ansicht, daß Räume, die im Winter nur wenig geheizt werden, oder wie z. B. Schlafzimmer, die von mehreren Personen längere Zeit benutzt werden, unterkellert werden müssen, weil die Temperatur des Fußbodens unter den des Taupunktes sinken könnte, was eine Durchfeuchtung desselben mit allen hygienischen Nachteilen zur Folge haben würde. Die Mauern im Keller sind meistens kalt, auch wenn sie trocken sind. Sie neigen sehr leicht zur Schwitzwasserbildung, falls die Außentemperatur nicht höher ist als die des Kellers. Durch die Abkühlung würde sich Wasserdampf in tropfbarer Form an den Wänden niederschlagen. Wegen der ungünstigen Wärmeverhältnisse eignen sich im kontinentalen Klima Kellerräume im allgemeinen nicht für den dauernden Aufenthalt für Personen, sie sind deshalb durch die Bauordnungen nur bedingt zugelassen (SELTNER). Werden allerdings beim Bau des Hauses die notwendigen Vorkehrungen hinsichtlich Erzielung trockener Wände, Beleuchtung, Lichtzufuhr, Erwärmung getroffen, so kann sich die Kellerwohnung gegebenenfalls als hygienisch zulässig erweisen.

b) Innenwände der Wohnung.

Die Innenwände der Wohnung sollen nicht dicker sein, als aus konstruktiven Gründen oder zur Versteifung der Außenwände und zur Schalldämpfung

notwendig ist. Um die Schwitzwasserbildung zu vermeiden und um rasche Austrocknung zu erzielen, müssen sie einen hohen Luftgehalt haben und durchlässig sein. Besonders geeignet sind Schwemmsteine, Schlacken-, Korksteine (BERNSTEIN), ferner stark poröse Ziegel, Leichtbaustoffe, Thermossteine, Rabitzwände und andere mehr. Mit Vorteil können auch fabrikmäßig hergestellte Platten, Zementdielen, Gipsdielen, VOLZsche Faserplatten, SCHELDESche Isolierkunststeindielen, Celotex-, Heraklith- und Torfoleumtafeln und andere mehr verwandt werden.

Als *Bekleidung der Wände* kommen in Kleinwohnungen, abgesehen vom Verputz, nur Anstriche oder Tapeten in Frage. Ihre Farbe ist nicht nur bedeutungsvoll für die Lichtverteilung im Raume, sondern auch für die Stimmung der Menschen. Je tiefer die Räume und je kleiner die Fenster, um so heller muß die Farbe gewählt werden. Ein Anstrich ist zwar billiger als Tapezierung; manche Arten (Leinfarbenanstrich, Kalktünche) haben aber den Nachteil, daß sie abfärben, abblättern und nicht gewaschen, bzw. gesäubert werden können. Tapeten haben sich insofern besser bewährt, als sie schalldämpfend wirken und einen gewissen Wärmeschutz geben; auch verhindert ihre glatte Oberfläche starke Staubablagerung. Bedauerlich ist jedoch, daß die heute in den Handel gebrachten abwaschbaren, hygienisch einwandfreien Tapeten und Linkrustaarten noch zu teuer sind.

Bei der Auswahl der *Farbtöne* für die Wand- und Deckenflächen sind noch folgende Forderungen der Hygiene zu berücksichtigen. Dunkle und bunte Farben absorbieren viel Licht. Da nun bekanntlich dunkle Räume leicht verschmutzen, und man den Schmutz kaum sieht, empfiehlt es sich, den Wänden der Kinderzimmer, der Küche, des Aborts und des Baderaums einen hellen Farbton zu geben. In Schlafzimmern, insbesondere von Kindern, ist es ratsam, auf gemusterte Tapeten zu verzichten, weil Kranke und Kinder durch sie leicht beunruhigt werden.

In Wohnungen mit einfachem modernem Zweckmobilier, das in seiner Wirkung außerordentlich ruhig ist, wählt man heute vielfach leichtgetönte einfarbige Anstriche. Neuerdings hat die Tapetenindustrie dem Rechnung getragen und hat Wandbekleidungen geschaffen, die sich den neuzeitlichen Möbeln harmonisch anfügen (Bauhaustapeten).

Selbstverständlich dürfen Tapeten keine Spur von Giften, z. B. Arsen oder Blei, enthalten (PETRÉN, TILING), wie es gelegentlich bei grünen Tapeten trotz des Verbotes noch der Fall ist. Durch Schimmelpilze kann das Gift verflüchtigt werden und bei den Bewohnern Magenkatarrh, Hautausschlag, Blutarmut und anderes mehr hervorrufen. Ferner darf der Kleister, um Geruchsbelästigungen zu vermeiden, nicht verdorben und sauer sein. Er soll auch zum Schutze gegen Ungeziefer nicht mit Arsen versetzt werden (Erlaß des Preußischen Ministers für Volkswohlfahrt vom 28. Mai 1923 betreffend Verwendung von arsenhaltigen Ungeziefermitteln als Zusatz vom Tapetenkleister und Verordnung des Reichsarbeitsministers zum Schutze gegen Bleivergiftung bei Anstricharbeiten vom 27. Mai 1930).

Für *Fassadenfarben* kommen Anstrich und durchfärbter Putz in Frage. Im Norden wird meist die Ölfarbentechnik angewandt, während der Süden fast ausschließlich Kalk-, Emulsions- und Silicatfarben wählt. Eine Umfrage des Bundes zur Förderung der Farbe im Stadtbild an die Stadtbauverwaltungen

über die Fortschritte der Farbe im Stadtbild ergab, daß in 600 Städten mehr als 900 000 Bauten farbig behandelt worden waren. In vielen Städten wurden 80—100 % aller Anstriche und Mauerputze farbig hergestellt (Hauptversammlung des Bundes zur Förderung der Farbe im Stadtbild). Am besten wirkt die farbige Tönung an einfachen, flächigen und großzügigen Bauten. Weiß verlangt eine offene Bauweise, ständige Pflege des Anstriches und viel natürliches Grün (MEYER-OBERIST). Erwünscht ist, daß die Stadtverwaltungen durch Bauamt und Künstlerschaft einen geeigneten Entwurf beschaffen und als Baufarbenplan anerkennen. Dadurch würde den Hausbesitzern die Wahl farbiger Werkstoffe und Anstriche erleichtert. Der *Baufarbenplan* soll vor allem die farbigen Gegebenheiten des Ortsbildes berücksichtigen. Er muß sich ebenso auf die Dauerfarben der Baustoffe, einschließlich der Umfriedigungen und Dachdeckung, erstrecken wie auf die Wechselfarbe der Anstriche. Die Farbe soll den stofflichen, räumlichen und körperlichen Erscheinungswerten des Ortsbildes zu Diensten sein (WOLF).

Unbedingt ist zu fordern, daß Bleifarbenanstriche an Hausvorbauten und Außenmauern vermieden werden, um die Gefahr der Bleiintoxikation zu verhindern.

Im Kinderkrankenhaus von Brisbane wurde z. B. festgestellt, daß alljährlich etwa 20 Kinder in den heißen Monaten an Bleivergiftung erkrankten; man führte die Ursache der Erkrankung darauf zurück, daß der gelockerte und pulverige Anstrich an den in den heißen Monaten feuchten Händen haften blieb. Da die meisten der erkrankten Kinder die Angewohnheit hatten, an den Fingern zu saugen oder die Nägel abzubeißen, kam Blei in den Körper und bewirkte die Erkrankung. Man erließ deshalb 1920 in Queensland ein gesetzliches Verbot des Bleifarbenanstrichs von Hausvorbauten und Außenwänden, „soweit Kinderfinger reichen.“ (Geschichtlicher Bericht über Vorkommen und Ursachen von Bleivergiftungen unter Kindern in Queensland. Med. J. Austr. 1 [1922]).

c) Schornsteine.

Eine der wichtigsten Aufgaben der Schornsteine besteht darin, dem Haus eine genügende Feuersicherheit zu gewähren. Die Rauchrohre müssen massiv gebaut, innen verputzt und mindestens $\frac{1}{2}$ Stein dicke Seitenwände haben. Ihre Innenflächen müssen vom Balken und Dachholz eine Entfernung von wenigstens 12 cm haben.

Für den Anschluß von einzelnen, höchstens aber zwei Feuerstellen, sollte das Rauchrohr eine lichte Weite von wenigstens 14:14 cm haben. Hat der Schornstein einen Querschnitt von 14:20 cm, so dürfen höchstens drei Abzugsrohre von Zimmeröfen oder zwei von Kochherden in ihn abgeleitet werden. Zu beachten ist hierbei, daß ein Kochherd zwei Zimmeröfen gleichzustellen ist. Besitzt das Haus eine Zentralheizungsanlage, so ist für diese ein besonderer Schornstein mit einer Wandstärke von mindestens 1 Stein Stärke vorzusehen, dessen Querschnitt nach der Größe der Kesselheizfläche zu errechnen ist. Nicht genügender Querschnitt und besonders auch Nebenluft, bewirken schlechtes Ziehen des Schornsteines (GRELLERT). Um zu verhüten, daß Rauchgase, Abluft und Geräusch die Mitbewohner in demselben Hause nicht belästigen, sollten wohl mehrere Feuerstellen in derselben Wohnung, nie aber solche verschiedener Wohnungen in den gleichen Schornstein münden (NUSSBAUM). Auch ist grundsätzlich zu vermeiden, Rauchrohre als Wrasenrohre mitzubedenutzen, weil Rauchbelästigung und im Rohr Glanzruß entsteht, der im Innern der Räume sichtbar werden (WINTERSTEIN) und einen sehr unangenehmen Geruch verbreiten kann.

Gut sind die in neuerer Zeit in Aufnahme gekommenen, fabrikmäßig hergestellten SCHOFERKamine, die aus Ziegelbeton in etwa 1,0 m hohen Stücken hergestellt werden und mit ruhenden Luftschichten umkleidet sind.

Die Frage, ob die Abgase aus Gasfeuerstätten in bestehende Schornsteine geleitet werden dürfen, ist noch umstritten. Der *Verband der Schornsteinfegermeister* spricht sich in gewissem Sinne dagegen aus. GÜLICH ist jedoch der Ansicht, daß dem bei einwandfreien Schornsteinen keinerlei Bedenken entgegenständen. Allerdings zeige ein großer Teil dieser immer wieder die gleichen Mängel, die erst abgestellt werden müßten. Der preußische Minister für Volkswohlfahrt hat neuerdings in Ergänzung des Runderlasses vom 26. Januar 1929 — II C 1064 — folgenden Erlaß (2 C 91/30) herausgegeben:

„Es ist darauf hinzuwirken, daß für je zwei Gasfeuerstätten ein Schornstein von rund 200 qcm l. Querschnitt (14 × 14) angelegt wird. Ist bei den bestehenden Gebäuden ein freies Schornsteinrohr nicht vorhanden und kann nach Angabe des Bezirksschornsteinfegermeisters durch Verlegen der Anschlüsse ein Schornsteinrohr nicht freigemacht werden, so kann die Einführung der Abgase dieser Gasfeuerstätten in Schornsteine, an die schon Kohlenfeuerstätten — jedoch höchstens zwei — angeschlossen sind, ausnahmsweise und auf Widerruf zugelassen werden. Befinden sich die Kohlenfeuerstätten im unmittelbar darunter — oder darüberliegenden — Stockwerk, so ist der Anschluß der Gasfeuerstätten nur zulässig, wenn eine örtliche Untersuchung dies unbedenklich erscheinen läßt. Der Anschluß von Gas- und Kohlenfeuerstätten des gleichen Stockwerks an einen gemeinsamen Schornstein ist unzulässig.“

An einen von keiner Kohlenfeuerstätte beanspruchten Schornstein dürfen in der Regel nicht mehr als zwei Gasheizöfen oder drei Badeöfen usw. und wenn in den Schornstein bereits eine Kohlenfeuerung eingeführt ist, nicht mehr als ein Gasheizofen oder zwei Badeöfen usw. angeschlossen werden.

Die Abführung der Abgase von geschlossenen Gasherden usw. ist in bestehenden Gebäuden auch an ein von einer Kohlenfeuerstätte beanspruchtes Schornsteinrohr zulässig.“

d) Zwischenböden und Fußböden.

Die *Zwischenböden* müssen einen ausreichenden Schutz gegen Wärmeveruste und Schallübertragung bieten. Als Füllmaterial kommt in Frage reines, trockenes und unverbrennliches Material (geglühter Sand, Kalktorf, Infusorienerde, Bimsbeton, ausgeglühte reine Kohleschlacke usw.). Alle diese Stoffe müssen vor Nässe sorgfältig geschützt werden. Unter keinen Umständen darf Bauschutt mit Holzresten für die Füllung verwandt werden, weil er meistens verunreinigt ist; etwa vorhandene organische Stoffe gehen leicht in Fäulnis über und können zur Einschleppung von Hausschwamm und Ungeziefer führen.

Die *Fußböden* müssen fest gefugt sein (Bretter mit Nut und Federn), damit sich Schmutz und Wasser, die den Bakterien günstige Lebensbedingungen schaffen, nicht in den Zwischendecken ansammeln können. Für Wohnräume eignet sich am besten ein Linoleumbelag auf Steinholzestrich mit Korkschrötzusatz. Dadurch wird auch eine gute Wärmespeicherung erzielt und der Fußboden ist leicht zu reinigen. Reine Steinböden und ähnliche fugenlose Böden sind gute Schall- und Wärmeleiter. Die aus billigen Nadelhölzern hergestellten Dielenböden (Tanne, Fichte) sind nicht haltbar, werden sehr leicht durchlässig, uneben und splittern ab. Sie verursachen deshalb nicht unerhebliche Unterhaltungskosten für Anstrich usw. Ferner nehmen sie Flüssigkeit auf und gefährden dadurch das Holzwerk und bieten dem Ungeziefer Schlupfwinkel. Weichholzdielen sind deshalb vom wirtschaftlichen und hygienischen Standpunkt aus nicht zu empfehlen. Häufig wird heute in Kleinwohnungen der aus

Hartholz hergestellte Riemenfußboden angewandt, sein Fugenverschluß ist dichter als derjenige des einfachen Dielenfußbodens. In Küchen und in Bädern kommt am besten farbiger Steinholzboden zur Anwendung mit Abrundung an den Stoßflächen der Wand und des Fußbodens; für offene Austritte (Balkone usw.) Steinzeug, Terrakottaplatten oder Terrazzo.

Die *Massivdecken* haben ohne Zweifel vor den Holzdecken aus hygienischen und Feuersicherheitsgründen, sodann wegen der viel geringeren Unterhaltungskosten mancherlei Vorzüge. Auch daß bei Bränden das Löschwasser der Feuerwehr in den oberen Etagen festgehalten wird und nicht wie bei den Holzdecken durch den Fußboden in die unteren Stockwerke abfließt, ist ein Vorzug der Massivdecken. Sie sind auch bei guter Isolierung der Deckenauflegerflächen der Holzdecke hinsichtlich des Wärme- und Schallschutzes überlegen.

Für die meisten Deckenkonstruktionen kommen als Baustoffe in Anwendung eisenbewehrter Bimsbeton, Voll- und Hohlbetonplatten, Hohlkörperdecken mit Ziegel- oder Bimsbetonhohlsteinen. Außer den zuletzt angeführten haben sich auch Zellen- und Gasbeton bewährt, die im Deckenbau als Platten, insbesondere zur Isolierung und Schalldämpfung verwandt werden. Reine Eisenkiesbetondecken sind wegen ihrer großen Hellhörigkeit nicht zu empfehlen (STEGEMANN). Die Decken wirken wie membranartig gespannte Platten. Will man eine schallsichere Decke herstellen, so muß in der Weise vorgegangen werden, daß die Auflager der Deckenträger sowohl wie der Decken selbst durch Korkfilz, bzw. Asphaltfilzplattenunterlagen oder Umkleidungen gut isoliert werden. Weiter ist beim Ausstoßen des Fußbodenbelages zu beachten, daß keine Mitnahme der eigentlich tragenden Decke erfolgt. Es muß also eine durchgehende Isolierung zwischen Belag und Tragkonstruktion angebracht werden. Man hat häufig versucht, durch Belegen mit Linoleum, weichen Estrichen (Kork-), durch Schüttungen von Sand oder Torfmull und auch durch Kork- und Torfplatten, eine befriedigende Lösung zu erzielen. Jedoch ist die gewünschte Wirkung meist nicht oder nur unvollkommen erreicht worden. Der Bodenschall wird ausschließlich durch sehr elastische Stoffe gedämpft, während Luftschall nur durch dichte Materialien örtlich gebunden werden kann.

Beim Einbringen von Holzfußböden ist zu berücksichtigen, daß sie, falls keine Ausheizung der Räume erfolgt, bei geeigneter *trockener* Witterung gelegt werden müssen; ferner darf nicht zu junges und zu feuchtes, sog. grünes Holz verwandt werden, weil beim Austrocknen die Dielen schrumpfen und Fugen im Boden entstehen, die Staub, Schmutz und Feuchtigkeit aufnehmen, dem Ungeziefer und Infektionserregern als Niststätten dienen und die Schwamm- bildung begünstigen können. Die beste Behandlung ist, Dielen aus härteren Hölzern einzuwachsen oder mit heißem Leinöl, dem etwas Farbe zugesetzt wurde, zu tränken. Die üblichen farbigen Lack-, bzw. Ölfarbanstriche sind in der Herstellung zu teuer und werden nach starker Benutzung unansehnlich. Ihre Verwendung ist jedoch bei Weichholzfußböden wegen ihrer substanz- erhaltenden Eigenschaft zu empfehlen.

Erwähnt sei noch, daß es sich nicht empfiehlt, in Zimmern zu schlafen, die intensiv nach Bohnerwachs oder Ölfarbanstrich riechen. Solche Raumluft bewirkt Kopfschmerzen, Mattigkeit, Grünfärbung des Urins usw. (GEPPERT).

e) Dach.

Das Dach soll das Haus gegen atmosphärische Einflüsse schützen. Im Hochsommer muß es die Insolationwärme von den Dachwohnungen abhalten. Diese Aufgabe erfüllt das Dach aber nur dann, wenn die Luft im Bodenraum sich durch Querlüftung ständig erneuern kann. Eine gute Durchlüftung des Dachraumes ist auch für die Gesunderhaltung des Holzes notwendig. Das Dach

muß ferner völlig wasserundurchlässig sein und Stürmen und Schneebelastung standhalten können. Doch ist eine absolute Staub-, Sturm- oder Schneedichtigkeit von der besten und solidesten Eindeckung nicht restlos zu erwarten, besonders nicht bei Schiefer- und Ziegeldächern ohne Pappunterlage (Grundregeln im Deutschen Dachdeckerhandwerk).

Diese Eigenschaften des Daches sind, abgesehen von der Dachdeckungsart, in hohem Grade abhängig von der Dachneigung. Bei starkem Gefälle und bei technisch einwandfreier Art und Anbringung des Deckungsmaterials, in Frage kommen hier in erster Linie Schieferdeckung, Tonziegel und anderes mehr, ist ein ausreichender Schutz vor Niederschlägen unschwer zu schaffen. Auch die Schneebelastung erträgt das stärker geneigte Dach viel besser, weil bei stärkerem Schneefall die Schneemassen ständig abrutschen. Steile Dachflächen sind auch wegen des kleineren Anfallswinkels den Einwirkungen der Sonnenbestrahlung weniger ausgesetzt. Erwähnt sei noch, daß steile Dächer höhere Schornsteine verlangen, wodurch deren Zugwirkung wesentlich erhöht wird.

Enthält das Dachgeschoß Wohnräume, so sollte ein Mansardendach gewählt werden, weil durch den unteren steileren Teil weniger Raumverlust entsteht und die Räume gerade, bzw. nur wenig gebrochene Wände erhalten.

In neuester Zeit wird das flache Dach auch bei Kleinwohnungen propagiert (GROPIUS); es hat auch bereits vielfache Anwendung gefunden. Seine große Verbreitung verdankt es weniger hygienischen Erwägungen als einer neueren künstlerischen Betrachtungsweise, die in der Zusammensetzung der Baukörper aus einzelnen kubischen Teilen ihr Ideal sieht. Ohne Zweifel hat das flache Dach manche Vorzüge aufzuweisen. Namentlich sprechen für ein solches die größere Fläche der Räume und die stets geraden Wände, die man im obersten, bzw. Dachgeschoß erhält. Ferner kann das Dach begehbar gestaltet werden, so daß den Bewohnern der Aufenthalt im Freien ermöglicht wird. Durch den Fortfall des hölzernen Dachstuhles kann gegebenenfalls auch die Feuersicherheit der Häuser erhöht werden.

Es bedarf jedoch keiner weiteren Erwähnung, daß gerade das flache Dach den Einflüssen der Niederschläge und der Sommerwärme besonders stark ausgesetzt ist. Deshalb erfordert es bei seiner Konstruktion besondere Sorgfalt. Als brauchbare Dachdeckungsarten kommen eine Anzahl mehr oder weniger guter Eindeckungsstoffe in Frage. Gut bewährt hat sich das Holzzementdach. Bei richtiger Ausführung ist seine Haltbarkeit zeitlich fast unbegrenzt; es ist allerdings auch teuer. Unbegrenzt haltbar sind auch die schwefelsäure- bzw. rostwiderstandsfähigen Metallbleche, wie Kupferblech, Kupferbronze, Bleiplatten u. a. m. Weniger gute Ergebnisse wurden jedoch erzielt mit der Betondachkonstruktion, mit Tropikalgewebe-, Asphaltpappe- oder teerfreier Pappeneindeckung; auch müssen diese mindestens alle 10 Jahre einen Konservierungsanstrich erhalten.

Meistens ist aber der Aufwand für letztere so hoch, daß derartige Dacheindeckungen für das Kleinhaus keinen Vorteil bringen. Die Wahl eines flachen Daches ist überhaupt nur dann anzuraten, wenn es das Bauen verbilligt und dadurch die Erstellung einer größeren Anzahl von Wohnungen ermöglicht. Temperaturschwankungen, die durch den Luftraum des Steildachbodens verursacht werden, können durch geeignete Isolierungsmaterialien aufgehoben werden (M. NEISSER).

In Kleinwohnungen ist der Bodenraum unentbehrlich, weil ein Wäschetrocknenraum immer vorhanden sein muß, auch wenn eine Zentraltrockenanlage vorhanden wäre. In jedem Haushalt, der kleine Kinder aufweist, muß täglich gewaschen werden. Nach Möglichkeit sollte die Wäsche nicht in der Wohnung getrocknet werden. Weiter muß der Bodenraum in Kleinwohnungen, in denen jede Ecke bis aufs äußerste ausgenutzt ist, und in Stockwerkhäusern, wo der Kellerraum für Kohlen usw. gebraucht wird, als Abstellraum für Gegenstände dienen, die nicht täglich gebraucht werden.

Die Nachteile des flachen Daches können durch den Vorteil seiner Begehbarkeit nicht ausgeglichen werden. In jeder modernen Siedlungsanlage sind hinreichend Freiplätze oder Loggien vorhanden, so daß auf die Dachfläche als Aufenthaltsraum verzichtet werden kann, zumal Wind- und Schornsteinrauch in hohem Maße Belästigungen hervorrufen können. Für Kleinwohnungshäuser und Mietshäuser ist deshalb das Steildach vorzuziehen (RICHTER).

f) Fenster.

Die Bedeutung der Fenster für die Belichtung des Raumes wurde bereits im Kapitel „Belichtung“ besprochen. Hier sei noch erwähnt, daß die Fensterfläche hinsichtlich des Wärmeschutzes die schwächste Stelle des Wohnraumes darstellt, weil die gewöhnlichen einfachen Fenster wegen ihrer Wärmeleitung, wegen des Luftaustausches infolge der Undichtigkeit der Fenster bei natürlicher Lüftung und durch Windanfall große Wärmeverluste bewirken (RAISCH, ZARUBA, SINN, WIEPRECHT).

Nach KORFF-PETERSEN verteilt sich der Wärmeverlust durch Leitung und durch Luftdurchgang im Verhältnis von etwa 80 zu 20%. Kommen *Doppelfenster* zur Anwendung, so sinkt der Gesamtwärmeverlust auf etwa $\frac{2}{3}$ hiervon und er verteilt sich auf Wände und Fenster im Verhältnis 66,4 zu 33,6%; bei Windanfall verschiebt sich das Verhältnis des Wärmeverlustes durch Wände und Fenster in der Weise, daß bei einfachen Fenstern 32% durch die Mauern und 68% durch die Fenster verloren gehen, während bei Doppelfenstern die entsprechenden Zahlen 46,6 und 53,4% lauten. Aus diesen Zahlen erhellt recht deutlich, welchen Einfluß die Fenster für die Wärmewirtschaft des Hauses haben. Deshalb muß auf die Wahl technisch guter Fenster und Türverschlüsse geachtet werden. Ohne Zweifel haben die Doppelfenster große Vorzüge. Bei ihrer Anwendung sollte nicht gespart werden. Abgesehen von der Ersparnis an Heizmaterial schwächen sie den Straßenlärm erheblich ab und vermindern die Staubübertragung. Allerdings schützen auch die Doppelfenster nicht immer gut gegen lästigen Zug. KELLER empfiehlt deshalb, die Fensterfalze mit Wachs zu dichten.

Was die Konstruktion der Fenster selbst anbelangt, die sich wesentlich auf die Besonnung und Belichtung der Räume auswirkt, so wird im allgemeinen eine normale einfache *Holzfenster*konstruktion vorzuziehen sein, entweder ganz ohne oder ohne vertikale Sprossenteilungen, mit eingebauten, verstellbaren Lüftungsflügeln, besonders für Schlafzimmer, Küche und Abort. Holzfenster können unter Umständen unangenehme Erscheinungen zeigen. Bei ungünstigen Witterungseinflüssen und Regen kann das Holz quellen, so daß die Flügel schlecht schließen und Undichtigkeit veranlassen. Aus diesem Grunde und

weil sie wegen der geringen Konstruktionsstärken mehr Licht durchlassen, werden heute vielfach *Stahlfenster* vorgezogen.

Nach HEINICKE ist im Normalfall das hölzerne Doppelfenster dem einfachen Fenster überlegen. Der Unterschied braucht aber nicht erheblich zu sein. Das bekannte WAGNER-Patent-Doppelfenster, namentlich aber das Doppelrahmenfenster, deren technisch einwandfreie Ausführung vorausgesetzt, sind wärme-wirtschaftlich am vorteilhaftesten.

Auch das Schiebefenster kann dem normalen einfachen Flügelfenster überlegen sein. Außer einer richtigen Konstruktion kommt es bei diesen besonders auf eine gute Verarbeitung an.

Das Eisen-, bzw. Stahlfenster hat gegenüber den Holzfenstern den Vorteil der besseren Fugendichtung. In Frage kommen die schmiedeeisernen Fenestrafenster, Fenestrastahlfenster, Repalstahlfenster u. a. m. Die Fenestrastahlfenster haben nahezu unbegrenzte Lebensdauer, größeren Lichtdurchlaß und vollkommen dichten Abschluß gegen Luftzug, Staub, Regen und Schnee. Ferner quellen sie nicht wie die Holzfenster. Es kommen verschiedene Formen in Handel: Drehflügel mit feststehendem Mittelposten und Klappflügel als Oberfenster, Drehflügelstulpen nach innen öffnend mit Baskülever schluß, ferner Wendeflügel mit Baskülever schluß und Schwimmflügel.

Als dicht abschließende und gegen Wettergewalt erprobte Fenster sind auch solche aus Fassoneisen, z. B. T-, Z- und L-Eisen in Mannstaedt-Profil, zu bezeichnen, die je nach Fensterflächengröße mit verköpfter Sprossenkreuzung und entsprechendem vollwandigem Anschluß an Rahmen hergerichtet sind.

g) Tür.

Bei der Anordnung der Türen sollte darauf geachtet werden, daß nur ein kleiner Teil des Raumes dem Durchgangsverkehr dient. Ferner darf die Aufstellung von großen Möbelstücken, wie Schränken, Betten usw. nicht erschwert werden. Deshalb sind Türen in den Wohnräumen zweckmäßig seitlich, in der Mitte der Wände dagegen nur in Ausnahmefällen, möglichst in Gruppen zusammengefaßt, anzulegen. Sie sollen stets nach dem Licht hin zu öffnen sein. Verbindungstüren zwischen Schlafzimmern sollten zur Fensterwand hin liegen, da weder Waschtische noch Betten nahe am Fenster stehen dürfen. Wohnzimmertüren dagegen sollten möglichst in Gruppen nach der Innenwand zu angebracht werden, um Stellraum zu gewinnen und weil die Fensterplätze die hellsten und gesundesten sind (LANGEN). Sämtliche Türen, insbesondere aber die Innentüren, sind ihrem Aufbau nach möglichst glatt und ohne unnütze Profilierungen zu halten. Es empfiehlt sich, diese aus hygienischen Gründen in Rahmen aus Profileisen herzustellen (sog. MANNSTAEDT-profile). Als Anstrich ist ein solcher in Emaillackfarbe einem einfachen in Standöl-farbe, auch der besseren Haltbarkeit wegen, unbedingt vorzuziehen. Falsch ist ferner, durch Wahl einfacher gußeiserner oder anderer billiger Baubeschläge bei Türen und Fenstern sparen zu wollen. Solche aus Messing, Bronze oder Weißmetall machen sich im Laufe der Zeit durch Schonung des Anstriches von selbst bezahlt. Für Wohnräume empfiehlt sich eine Breite von 0,85—0,90 m, für Nebenräume 0,60—0,70 m, eine Höhe von 1,90—2,00 m. In neuerer Zeit werden vielfach auch einfache Stahltüren in gepreßten Stahlrahmen, bzw. Holzrahmentüren mit beiderseitiger Lignat- oder Sperrplattenverkleidung, verwandt.

7. Die hygienischen Anforderungen an die Baustoffe.

Für die Wohnlichkeit, Beschaffenheit und Lebensdauer der Wohnbauten ist auch die Art und die Eigenschaft der Baustoffe von größter Bedeutung. Der Hygieniker stellt besondere Forderungen an ihre Wasseraufnahmefähigkeit, Durchlässigkeit für Luft und Schall, Wärmeleitfähigkeit, Druckfestigkeit, Feuersicherheit und Wetterbeständigkeit. Wir müssen von den Baustoffen verlangen, daß sie eine gewisse Menge Feuchtigkeit aufnehmen können, ohne daß es zur Schwitzwasserbildung und damit zur Wohnungsfeuchtigkeit kommt. Die *Wasseraufnahmefähigkeit* der Baustoffe ist abhängig von der Zahl und Größe der Poren. Dichtgefügte Steine mit geschlossenen Poren (Granit, Basalt, Klinker u. a. m.) nehmen keine nennenswerten Mengen von Wasser auf. Sie eignen sich deshalb besonders für Sockel und Mauerverblendungen. Feinporige Steine dagegen (vulkanische Tuffe, Ziegelsteine, Kalksandsteine, Muschelkalksteine usw.) sind porös; sie können größere Mengen Wasser in sich aufnehmen und unter Umständen bis in die obersten Stockwerke weiterleiten. Werden sie aber gegen Schlagregen, Grundfeuchtigkeit usw. geschützt, so stellen sie ausgezeichnete Baustoffe dar. Großporiges Material (Schlacken-, Schwemm-, Bimssandsteine, Kalktuffe u. a. m.) saugt das Wasser schnell auf, leitet es aber nicht weiter; die aus ihm erstellten Mauern trocknen daher sehr schnell wieder aus. Ihre technischen und hygienischen Eigenschaften sind sehr gut.

Die *Durchlässigkeit* für Luft ist ebenfalls abhängig von der Struktur und dem Porenvolumen der Baustoffe. Eine gewisse Luftdurchlässigkeit ist für die Trockenhaltung des Mauerwerks notwendig. Für die Lüftung der Räume ist sie weniger bedeutungsvoll, weil die natürliche Entlüftung durch die Tapeten, den Anstrich usw. nahezu aufgehoben wird.

Als gute *Schalleiter* gelten im allgemeinen Baustoffe, die ein dichtes Gefüge haben. Auch wird die Schalleitung erhöht, falls diese mit Wasser getränkt sind. Die Schallsicherheit eines Baues hängt nicht allein von der Art des Baustoffes ab, andere Faktoren spielen eine ebenso große Rolle (vgl. Abschnitt Schall).

Für den *Wärmeschutz* des Hauses ist die Wärmeleitfähigkeit der Baustoffe wichtig. Sie ist im wesentlichen gleichfalls abhängig von ihrer Art und von dem Grade ihrer Porosität. Je geringer das Porenvolumen und der Undichtigkeitsgrad, um so größer ist die Wärmeleitfähigkeit. Deshalb haben Metalle, Klinker, Granit und andere dicht gefügte Steine eine größere, also weniger günstige Wärmeleitfähigkeit als poröse Stoffe. Schlackenschwemm-, Ziegelsteine und Schlackenbeton haben günstige Zahlen aufzuweisen; recht ungünstige zeigt dagegen der Kiesbeton. Auch feuchte Wände haben eine erhöhte Wärmeleitfähigkeit (MATSCHINSKY). Der Anteil des Putzes am Wärmeschutz ist nur gering (JAHN). Ferner ist das *Wärmespeicherungsvermögen* der Baustoffe von größter Wichtigkeit für die Wärmeverhältnisse in der Wohnung. Von den Baustoffen verlangen wir, daß im Sommer eine zu schnelle Erwärmung, im Winter eine zu schnelle Auskühlung der Räume vermieden wird. Der Grad der Wärmespeicherung ist abhängig von der schlechten Wärmeleitung der Stoffe, für die wiederum ihre Art und ihr Porenvolumen maßgebend sind (SCHINDOWSKI). Bei Mauern aus stark porösem Material kann bei stärkerem Windanfall leicht die aufgespeicherte Wärme ausgeblasen werden; deshalb muß bei solchen Mauern zum Ausgleich ihres geringen Wärmespeicherungsvermögens äußerer Verputz angebracht werden (JAHN).

Von den Baustoffen müssen wir auch eine gewisse *Druckfestigkeit* fordern, weil die Standfestigkeit des Hauses, abgesehen von der Einsturzgefahr, wichtig ist betreff der Rißbildung mit ihren nachteiligen Folgen für die Reinlichkeit, Wärme und Ruhe des Hauses. Auch bieten Risse Schlupfwinkel für Ungeziefer, Flöhe, Wanzen, und für die Parasiten des Pflanzenreichs, Pilze und Schwämme. Die verschiedene Druckfestigkeit des Materials gestattet ihre Anwendung nur für bestimmte Bauten. Beispielsweise sollen Kalkschwemmsteine nicht für mehrstöckige Häuser verwandt werden, es sei denn, daß sie lediglich als Füllmaterial bei Fachwerks- oder Skelettbauten, dienen.

Eine wichtige Eigenschaft der Baustoffe ist auch ihre *Widerstandsfähigkeit gegen Feuer*. Nach dem Erlaß des preußischen Wohlfahrtsministeriums vom 12. 3. 25 gilt eine Bauweise als „feuerbeständig“, wenn ihre Decken, Wände, Unterzüge, Träger, Stützen und Treppen unverbrennlich sind und unter dem Einfluß des Brandes und des Löschwassers ihre Tragfähigkeit oder ihr Gefüge nicht wesentlich ändern und den Durchgang des Feuers geraume Zeit verhindern. In manchen Fällen genügen „feuerhemmende“ Bauteile. Als solche gelten Bauteile, die, ohne sofort in Brand zu geraten, $\frac{1}{4}$ Stunde dem Feuer erfolgreich Widerstand leisten und den Durchgang des Feuers verhindern. Bauliche Anlagen sind in allen wesentlichen Teilen feuerbeständig herzustellen, sofern nicht in den Vorschriften dieser Bauordnung ein geringerer Feuerschutz — feuerhemmende Bauweise — zugestanden oder überhaupt kein besonderer Feuerschutz gefordert wird.“

Eine nicht minder wichtige Forderung an die Baustoffe, die Witterungseinflüssen ausgesetzt sind, ist die *Wetter- und Frostbeständigkeit*, weil von diesen ihre Lebensdauer und der aus ihnen erstellten Bauten abhängt. Steine, die feinporig sind und zur Haarrißbildung neigen, werden durch Verwitterung und Frost ungünstig beeinflusst; es zeigen sich bei ihnen Absonderungen und Abspaltungen. Auch vermindert das eingedrungene Wasser die Druckfestigkeit des Steines (KRÜGER). Die Festigkeit der Bauten, die infolge der vielen Erschütterungen in den Städten recht groß sein muß, ist abhängig vom natürlichen oder künstlichen Aufbau der zu ihrer Erstellung verwandten Baustoffe. Weiter wird die Lebensdauer der Baustoffe durch eine Reihe chemischer Einwirkungen herabgesetzt. Leicht lösliche und chemisch zersetzbare Steine werden in regenreichen Gegenden in absehbarer Zeit zerstört. Carbonatgesteine (Marmor, Kalksteine), auch Sandsteine, vulkanische Tuffe usw. lösen sich z. B. in Kohlensäure, in schwefliger Säure, bzw. schwefelsäurehaltigem Regen- und Schneewasser. Steine, die Eisenkies oder Eisencarbonat enthalten, können durch Bildung von Eisenvitriol, Schwefelsäure usw. zersetzt werden. Im Erdreich werden sie durch Kohlensäure-, huminsäure- und stickstoffhaltige Flüssigkeiten angegriffen. Als recht gefährliche Feinde müssen auch die Pflanzen angesehen werden. Besonders durchlässige Steine mit rauher Oberfläche, weiche Sandsteine und Tuffe, bieten Moosen, Algen, Flechten die Möglichkeit, sich in den Rissen und Poren der Steine anzusiedeln. Beim Dickerwerden rufen sie dann Abspaltungen und Splitterungen hervor oder zerstören die Steine durch organische Säuren, die sie ihnen zuführen. Von den höheren Pflanzen ist namentlich der Efeu für das Mauerwerk gefährlich. Schlingpflanzen sollten deshalb nur an Wänden mit undurchlässigen Außenflächen gepflanzt werden. Zum Schutze des Mauerwerks können, falls nicht wetterbeständige Steine verwandt werden, als Verkleidung dienen: Schieferplatten, Dachziegel, Korkziegel, Schindeln, fetter Kalkmörtel. In Einzelfällen genügt aber eine Behandlung der Außenflächen mit Fluaten, Kali-Wasserglas, Testalin, Cronol, Densin, Ölfarbe u. a. m. (SIEWERT, NUSSBAUM, KLIEWE und WEISE).

8. Kritische Besprechung älterer und neuerer Bauweisen.

a) Ziegelhohlbauweisen.

Für die Errichtung von Kleinwohnungsbauten wurden früher fast ausschließlich Ziegelsteine verwandt. Aus wärme- und schalltechnischen Gründen sind solche jedoch für massive Außenwände bei Kleinhäusern weniger zu empfehlen, weil deren geringe Wandstärke ($1\frac{1}{2}$ Stein) bei Wassersättigung des Mauerwerks eine bedeutende Erhöhung des Wärme- und Schalleitungsvermögens verursachen würde (KORFF-PETERSEN). Über $1\frac{1}{2}$ Stein dicke Außenwände zu errichten, ist aber unwirtschaftlich und unpraktisch, weil diese im Winter schwer durchheizt werden können und im Sommer nach längeren Hitzeperioden sich langsamer abkühlen. Zudem werden durch den Mörtel große Mengen Wasser in das Haus getragen, was eine langdauernde Austrocknungszeit notwendig macht.

Diese Gründe bewirkten, daß man in neuerer Zeit versuchte, die überlieferte Form des Ziegelbaus zweckmäßiger zu gestalten. Man brachte eine Anzahl Ziegelsteinsorten auf den Markt, welche die oben genannten Mängel vermindern sollten. Zu nennen sind hier in erster Linie Ziegel, die gestatten, Wände mit Hohlräumen zu errichten. Letztere wurden entweder in den einzelnen Steinen selbst (Lochsteine, Hohlblockziegel, Einhandziegel u. a. m.) oder dadurch geschaffen, daß die Steine so gelagert bzw. gestellt wurden, daß sie zwischen sich eine oder mehrere Luftschichten einschlossen. Allgemein kann zu diesen gesagt werden, daß sie ihren Zweck nur dann erfüllen, falls sie ruhend und wagrecht angeordnet sind. NUSSBAUM wies wohl als erster nach, daß durchgehende senkrechte Luftschichten keinen guten Wärmeschutz bilden, sondern ähnlich wie Kamine wirken; die ständige Luftbewegung in ihnen bietet keinen Wärmeschutz. Durch Konvektion und Strahlung werden vielmehr große Wärmemengen übertragen. Würde außerdem die Luft im Hohlraum sich mit Wasserdampf sättigen, was z. B. eintreten könnte, falls sich die dünne, feuchte Vorder- schale der Wand durch Sonnenbestrahlung erwärmte, so würde, wenn der Wärme- grad des inneren Wandteils erheblich niedriger ist als der der Außenwand, sich Wasserdampf in tropfbarer Form niederschlagen. Die Folge hiervon wäre innere Mauer- und Wohnungsfeuchtigkeit. Die Luftschichten werden deshalb zweckmäßig in jedem Geschoß durch Binderschichten mehrfach gegeneinander abgeschlossen. Wenn dies nicht angängig ist, müssen die Hohlräume mit schlecht wärmeleitenden Stoffen ausgefüllt werden; auf diese Weise wird die Luftbewegung und die Strahlung sehr vermindert. Selbstverständlich muß die Außenwand gegen das Eindringen von Niederschlägen geschützt sein, andernfalls würde die Füllung durchnäßt und dadurch ihre Wirkung hinfällig. MOLZKO empfiehlt, den Hohlraum möglichst nahe der Außenseite, also die Hohlsteine nur an dieser zu legen. Müssen aber die Luftschichten nahe an der Innenseite gelegt werden, so wären an dieser oben und unten kleine regulierbare Öffnungen für die Luft- zirkulation anzubringen.

b) Ersatzbauweisen besonders geformter Hohlsteine mit Horizontalschichten.

Zur Erzielung eines höheren Wärmeschutzes und eines rascheren Austrock- nens des Baues fanden in den letzten Jahrzehnten vielfach Hohlsteine größeren Formats Verwendung. Diese wurden meistens aus Bimskies oder aus Hochofen- schlacke mit Sand- und Zementzusatz in Formen gestampft. Weil die aus ihnen

erstellten Mauern von hintereinander geschalteten, allseitig geschlossenen Hohlräumen durchzogen sind und ruhende Luftschichten einschließen, besitzen sie hohe Isolierfähigkeit gegenüber Wärme und Schall. Hinsichtlich der Feuchtigkeitsdurchlässigkeit ist beispielsweise ein Bims Kieshohlblockmauerwerk einer einfachen Ziegelsteinwand weit überlegen. Wegen der geringen Zahl von Stoß- und Lagerfugen wird außerdem dem Eindringen der Feuchtigkeit in das Mauerwerk bei längerem Schlagregen auf der Wetterseite ein stärkerer Widerstand geboten; ferner wird bei der Ausführung weniger Mörtelfeuchtigkeit in den Bau gebracht. Die günstigen hygienischen und baulichen Eigenschaften machen diese Bauweise für die Errichtung freistehender Familienhäuser, Flachbauten und Reihensiedlungshäuser sehr geeignet. Ihre Vorzüge treten besonders in Erscheinung, wenn die Stoßfugen sorgfältig verschlossen werden.

Zu nennen sind hier die *Hubaleck-* und *Triolsteine*, die beide an den Gewinnungsstätten des Bimsbetons, im Neuwieder Becken am Rhein, fabrikmäßig hergestellt werden und den Vorzug genügend starker Wandungs- und Stegbreiten aufweisen.

Die Mehrzahl der in der ersten Nachkriegszeit angewandten Bauweisen, die als Spar- oder Ersatzbauweisen gedacht waren, haben sich weniger bewährt (NUCK). Ihr Nachteil liegt vorwiegend in der geringen Stärke der Außenwände. Deshalb traten große Mängel hinsichtlich der Wandfeuchtigkeit, Wärme- und Schalldurchlässigkeit auf. Fast alle Ersatzbauweisen leisten nicht mehr als die alte Ziegelbauweise. Den meisten von ihnen war deshalb nur eine kurze Lebensdauer beschieden.

Nachdem man mit den Ersatzbauweisen im allgemeinen ungünstige Erfahrungen gemacht hatte, suchte man auch in Deutschland, wohl unter dem Zwange der wirtschaftlichen Not, die in der Technik und Industrie bereits bewährten Methoden der *Rationalisierung* auch in der Bauwirtschaft einzuführen. Unter der Führung des Reichsnormenausschusses der Deutschen Industrie, bei der namhafte Architekten und Führer des Handwerkes und der Industrie tätig waren und noch sind, suchte man den Wohnbau zu industrialisieren. Dadurch erhoffte man eine Verbilligung und Verbesserung des Baues, weiter eine Abkürzung der Bauzeit zu erzielen (GUT).

Die neue Richtung in der Architektur wurde dabei besonders durch die neue Form, kubische Baumassen zu bilden, mächtig beeinflusst. Sie verlangt, wie MUTHESIUS in seiner letzten Veröffentlichung ausführt, das flache Dach, um das Haus herum ununterbrochene Fensterreihen, sie gab die Außenwände schutzlos dem Wetter preis, indem sie das bisher in unserem Klima üblich gewesene überstehende Dach vermied. Die Bauten werden voraussichtlich nach wenigen Jahren infolge der in unserem Klima unvermeidlichen Durchnässungen ruinenhaft wirken, es sei denn, daß außerordentlich kostspielige Reparaturen ständig die eingetretenen Verwitterungsschäden beseitigen und für das saubere Aussehen sorgen.

Der Gedanke der Rationalisierung kommt wohl am meisten zum Ausdruck, bei den nachstehend aufgeführten neuzeitlichen Bauweisen; ob sich die Erwartungen bei allen erfüllen werden, muß abgewartet werden. Das Beispiel Amerikas, das am meisten rationalisiert hat und dennoch die schlechtesten und teuersten Wohnungen besitzt, ist nicht ermutigend.

c) Gußbeton- oder Schüttbauweise.

Der reine Kieszementbeton ist wegen seines dichten Gefüges für die Errichtung von Wohnhäusern nicht zu empfehlen, weil bekanntlich mit der Dichtigkeit die Wärme und Schalleitfähigkeit des Baustoffes zunimmt. Auch besteht bei reinen Gußbetonhäusern eine erhöhte Gefahr der Rißbildung, falls die Wände großen Verkehrserschütterungen und Temperaturunterschieden ausgesetzt sind (vgl. „Das Bauhaus in Gefahr“ in „Deutsche Bauhütte H. 23, 1930). Weiter spricht gegen die Verwendung derartigen Betons, daß eine größere Menge Wasser verbraucht wird. Infolgedessen müssen die Bauten, zumal die Atmungsfähigkeit der Betonwände gering ist, längere Zeit austrocknen. Ferner beobachtet man beim Gußbeton nach stärkerer Durchnässung der Außenmauern Salpeterausblühungen an der Innenseite der Wände. Ein Dichtungs-Anstrich oder Zusatz von Abdichtungsmitteln kann die ungünstigen Eigenschaften nicht immer ausschalten. Auch sind, wie die Erfahrung vielfach gelehrt hat, Betonbauten sehr hellhörig. Ist die Verwendung von Kiesbeton nicht zu umgehen, so müssen die Wände innen gut isoliert werden. Für Kleinwohnungsbauten sollten deshalb Gußbeton- oder Schüttbauweisen nicht verwandt werden.

Auf der Idealhausausstellung in Olympia, U.S.A., wurde neuerdings ein Haus nach dem „Universal“-System gezeigt. Die Wände bestehen aus Zementbeton, der vertikal durch Stahlschienen, horizontal durch Stahlstäbe verstärkt ist. Außen- und Innenverkleidung ist aus Asbestzementplatten zusammengefügt. Der Aufbau dieser dauerhaften, wasserdichten, feuerfesten und parasitenfreien, nicht teuren Häuser kann sehr schnell erfolgen (Surveyor 71, 1927).

d) Großplattenbauweisen.

Die Großplattenbauweisen suchen das kleine Format der Mauersteine durch große Platten zu ersetzen. Die Platten werden in etwa 1,0 m hohen Teilstücken meist an der Baustelle angefertigt. Großformatige Wandplatten werden aber auch wie beim Holzbau fabrikmäßig hergestellt, so daß die Häuser nach einem Montageplan erstellt werden können. Die Herstellung der Platten in Fabriken hat den großen Vorteil, daß sie schon ausgetrocknet an die Baustelle gelangen. Nach MAX soll die Wärmeisolierfähigkeit der Außenwandplatten von 20 cm Dicke angeblich der einer 46 cm starken Vollziegelmauer entsprechen. Die Wasserdurchlässigkeit soll geringer sein als die der Normalziegelmauer.

Schwerwiegende Nachteile der Großplattenbauweise sind einmal in der dünnen Wandstärke gegeben; dadurch entstehen schlechte Wärmeverhältnisse. Sodann ist die Durchlässigkeit für Feuchtigkeit sicherlich eine recht große. Auch Abdichtungsmittel können dem nicht immer hinreichend entgegen wirken. Daß ferner die Schalldämpfung nicht groß sein kann, ergibt sich aus dem festen Gefüge des Materials. Die Erwartungen, die man in hygienischer und auch in finanzieller Hinsicht an diese Bauweise geknüpft hat, haben sich nicht restlos erfüllt (vgl. Frankfurter Überraschungen, Deutsche Bauhütte H. 25, 1930). Aus diesem Grunde ist man selbst in Frankfurt a. M., wo dieser Typ umfangreiche Verbreitung fand, in letzter Zeit wieder zur Ziegelbauweise übergegangen.

e) Skelett-, Gerippe- und Spantenbauweise.

Von den Bauarten, die auf weitgehendste Mechanisierung und Beschleunigung des Bauvorganges hinzielen, sind die Skelettbauweisen die wertvollsten. Charakteristisch ist für sie, daß sie den einzelnen Baustoffen die Funktionen

zuteilen, welche die an sie zu stellenden Anforderungen mit möglichst geringem Materialaufwand am wirtschaftlichsten und sichersten erfüllen. Dies wird ähnlich wie bei den alten Fachwerkbauten durch die Zerlegung der Außenwände in tragende und wandbildende Konstruktionen ermöglicht (MÜLLER). Als tragende Skelette kommen meist zur Anwendung Eisenbeton- und Eisen-, bzw. Stahlgerüste, während solche aus Holz weitaus seltener gewählt werden. Dadurch ergeben sich auch bei geeigneter Auswahl des Füllmaterials für Wände und Decken leichtere Fundamente, schwächere Wände und größere Wohnflächen als beim Normalziegelbau. Die vollkommen entlasteten Wände haben nur die Aufgabe, den Schutz gegen Hitze, Kälte, Schall usw. zu übernehmen, so daß also bei geringerer Wandstärke an den Baustoff erhöhte Ansprüche in dieser Hinsicht gestellt werden müssen. Als Baustoffe, die den alten Ziegeln und modernen Betonbauweisen gleich, bzw. überlegen sind, kommen in Anwendung Hohlziegel, Schwemmsteine, Bims-, Schlacken-, Aerokretgas-, Schima-, Eis-, Zellenbeton, Bimsbetonplatten, Bimsbetonhohlsteine, Pressensteine u. a. m. Ein weiterer Vorzug der Skelettbauweisen ist die in der heutigen Zeit so wichtige hohe Festigkeit gegen mechanische Erschütterungen durch Lastautos, Straßenbahnen usw. Weiter sind die Fernhaltung der Fäulnis- und Schwammgefahr, Feuer- und Termittensicherheit zu nennen, falls Holz in der Baukonstruktion vermieden wird. Das Trockenwohnen und Austrocknen des Hauses ist nur kurzfristig, bzw. kaum notwendig, weil bei der Bauausführung nur unerhebliche Wassermengen verwandt werden. Letztere Eigenschaft der Leichtbetonstoffe wird noch erhöht, falls die Wände mit Trockenplatten an Stelle des Innenputzes verkleidet werden. Zu nennen sind hier die Celotex-, Lignat-, Upson-, Ensolitplatten u. a. m., sowie die Webuwand. Letztere stellt eine fugenlose Wandverkleidung dar. Durch ihre Schutzwirkung gegen Kälte, Wärme, Feuchtigkeit und Schall geben diese Platten den Füllbaustoffen und der Eisenkonstruktion erhöhten Wert.

Allerdings können bei Leichtbetonausfachungen starke Temperaturschwankungen in der Stützenumkleidung ungünstig auswirken. Die verschiedenen Wärmeleitahlen des Stahls einerseits und des Leichtbetons andererseits können leicht Risse hervorrufen. Der Stahl muß deshalb in der Wand so sicher gebettet werden, daß der Einfluß der Außentemperatur auf ein Mindestmaß herabgesetzt wird. In Amerika wird als Bekleidungsbaustoff des Stahlskeletts im Innern der Bauten gern Gips verwandt, der in Gestalt der Gipsdiele zugleich ein vorzüglicher Putzträger ist. Daneben sind Isolierplatten, wie Tekton und Solomit heute von großer Bedeutung (SIEDLER).

Die Skelettbauweisen bedeuten ohne Zweifel einen wesentlichen Fortschritt, und es besteht die berechtigte Hoffnung, daß mit ihnen ein Weg gezeigt ist, auf dem ein neuzeitlicher Baubetrieb sich weiter entwickeln kann. Nach SPIEGEL „gibt der Skelettbau die Möglichkeit, die wissenschaftlichen Erkenntnisse der letzten Jahrzehnte, die technischen Erfahrungen, neuen Baustoffe und Bauweisen dem Bauorganismus systematisch nutzbar zu machen.“

f) Stahlbauweisen.

Unter den modernen Bauweisen nehmen die reinen Stahlbauweisen eine besondere Stellung ein. Sie haben auch in Deutschland in den letzten Jahren mehrfach Verwendung gefunden. An Stahlhauskonstruktionen wurden bisher der

Stahllamellenbau, Stahltafelbau, Stahlskelettbau und der *Stahlrahmenbau* verwandt. Die einzelnen Typen unterscheiden sich durch die Art der Auskleidung und Ausfachung der Tragkonstruktion, ferner durch die Art und Ausbildung der Außenfront der Gebäude. Die Außenwände der Stahlbauten schließen meist eine Luftschicht ein; ihre Innenseiten werden mit Zementtrabitz, Bimsbeton, Platten von Asphalt- oder Filzpappe oder sonstigen Leichtplatten, ferner mit Holzbelag, Torfoleum u. a. m. verkleidet. Die Stahlplatten selbst bestehen in der Regel aus gekupfertem Stahle; dadurch ist die Rostgefahr beseitigt. Hinsichtlich Trockenheit und Schallsicherheit sind die Stahlbauten den reinen Ziegelbauten überlegen. Wärmetechnisch sind sie einer 51 cm starken Ziegelmauer gleich (SPIEGEL). Sie sind zudem feuerfest und bilden sicheren Blitzschutz, weil die Außenfront an der Wasserleitung oder im Grundwasser geerdet ist. Mäusen und Ungeziefer bieten sie keine Schlupfwinkel. Die Gefahr der Fäulnis und Schwammbildung ist nicht zu befürchten, weil bei ihrem Aufbau meist kein Holz verwandt wird. Als besondere Vorzüge des Stahlbaues sind noch zu nennen die Standfestigkeit auf unruhigem Gelände, die kurze Bauzeit und baldige Bezugsfähigkeit nach der Erstellung, weil das sonst übliche Austrocknen des Hauses sich erübrigt. Auch besteht die Möglichkeit, durch einfache Verschiebung der Wände die Wohnungen zu mittleren und größeren Wohnungen umzugestalten, weil die Wände nicht tragende, sondern nur abschließende Funktionen ausüben. Diese Variabilität der Wohnung ist für die Zukunft insofern wichtig, als die wegen der augenblicklichen Wirtschaftsnot erstellten Klein- und Kleinstwohnungen nur der allerdringendsten Not entsprechen und sicherlich später schwer zu vermieten sein werden (SCHMUCKLER).

In hygienischer Hinsicht sind die Stahlhäuser aber nur dann einwandfrei, wenn für den erforderlichen Luftwechsel gesorgt wird. Den mit Stahlplatten verkleideten Wänden fehlt jede natürliche Atmung. Auch muß durch besondere Maßnahmen die Bildung von Schwitzwasser verhütet werden. Außerdem haben Stahlbauten den Nachteil, daß ihre Wärmehaltung gering ist. Es genügt nicht allein der Wärmeschutz der Wand. Jede Erwärmung ohne Aufspeicherung und allmähliche Abgabe der Wärme an den Raum ist wohn technisch unvollkommen und wirtschaftlich ungünstig. Doch sollen die Stahlhäuser einen erheblich größeren Schutz bieten als Ziegelhäuser mit einfachen Wandungen (CAJAR). BLECKEN errichtet deshalb bei den nach ihm benannten Stahlbauten hinter der Blechwand mit einem Abstand von 8 cm eine solche aus Tekton, Gipsschenkel, Torfgipsplatten, Heraklith, Celotex, Lignat u. a. m., die nach dem Wohnraum zu mit einer Putzschicht oder Trockenauflagefläche bekleidet wird (BLECKEN, BATZ).

Auch in England hat man mit Stahlbauten keine durchweg günstigen Erfahrungen gemacht. In Amerika sind sie ganz unbekannt. Dort hat sich eine andere Stahl verwendende, die sog. „Hy-Rib“-Bauweise bestens bewährt. Bei dieser werden in die Stahlblechplatten in gewissen Abständen Rippen gepreßt, die Zwischenteile leicht gewellt und wie Streckmetall gelocht, so daß ohne gesondertes Tragskelett unter gleichzeitiger konstruktiver und statischer Ausnutzung der Bleche ein vorzügliches Gerippe für Mörtel und Beton geschaffen wird (FRIEDRICH).

g) Leichtbetonbauweisen.

Die Leichtbetonbauweisen verwenden Baustoffe, die durch Zusatz von stark porösem Material (Schlacke, Bimskies u. a. m.) oder durch künstliche Erzeugung

von Luftzellen, hervorgerufen durch treibende Chemikalien beim Einbringen des Betons in die Schalungen, kleine in sich abgeschlossene Hohlräume bewirken, die den Beton zum schlechten Wärme- und Schalleiter machen. Hierher gehören der Zellen-, Aerokretgas-, Schima- usw. Beton. Alle diese Baustoffe haben ein günstiges Porenvolumen. Sie sind deshalb vielen Baustoffen in wärmetechnischer Hinsicht überlegen; außerdem bieten sie Schallsicherheit. Ein besonderer Vorzug dieser Betonarten ist das Fehlen der feinen Capillarröhrchen im Kerne, deshalb können selbst heftige Schlagregen, die wochenlang das Mauerwerk treffen, nur oberflächlich in sie eindringen; dadurch wird auch ihre niedrige Leitfähigkeit bei der Durchfeuchtung nicht beeinträchtigt. Weil sich ferner an ihrer Innenseite kein Schwitzwasser bilden kann, fallen die bekannten unangenehmen Folgeerscheinungen an Tapeten, Wandverkleidungen usw. fort. Die Leichtbetonweisen haben gegenüber anderen Bauweisen unleugbare Vorzüge. Sie eignen sich, weil ihre Tragfähigkeit meist gering ist, besonders für den Bau von Kleinwohnungen und Skelettbauten. Sie haben daher bei uns, besonders aber in Holland, vielfach Verwendung gefunden.

h) Montage- oder Trockenbauweisen.

Aus dem Bestreben, die Baukosten und die Bauzeit auf ein Mindestmaß herabzudrücken, ist die Montage-Trockenbauweise entstanden. Den Aufbau des Hauses erstrebt man möglichst ohne wasserhaltige Bindemittel. Ein Tragskelett wird beiderseits mit Platten ohne Mörtel verkleidet. Die Wände der Trockenbauweisen haben glatte Flächen, sie bleiben meist ohne Verputz. Die Platten werden trocken versetzt, sie können deshalb sehr bald nach ihrer Verarbeitung gestrichen werden. Weil die Wände als Doppelwände ausgeführt werden und Luft oder Füllschichten enthalten, wirken sie auch in hohem Grade isolierend. Allgemein kann zu der Verwendung solcher Platten gesagt werden, daß durch sie der Schutz gegen Wärme, Kälte, Feuchtigkeit und Schall wesentlich erhöht wird. Ungeziefer kann sich wegen der chemischen Zusammensetzung und der Dichtigkeit der Platten kaum ansiedeln.

Die Trockenbauweise wird heute wegen ihrer schnellen Ausführungsmöglichkeit angepriesen; ein endgültiges Urteil über ihre Brauchbarkeit kann jedoch erst gegeben werden, wenn hinreichend lange Erfahrung vorliegt.

Neuerdings wird auch wieder Stroh als Baumaterial verwandt. Durch Zusammenpressen unter sehr starkem Druck entstehen steinharte Platten, „*Solomit*-Platten“. Als tragendes Skelett dient Holz, Beton oder Eisen. Eine größere Verbreitung haben die *Solomit*-platten bisher in Frankreich und Belgien, sowohl bei Villen als auch bei Einfamilienhäusern gefunden. In Deutschland sind ebenfalls, z. B. in Berlin, eine Menge Aufbauten usw. mit diesem Material errichtet. Nach Untersuchungen von *Epstein* an einem aus „*Solomit*“ gebauten Haus in Moskau ist, der guten natürlichen Ventilation entsprechend, das Haus völlig trocken; die Temperaturen sollen aber zeitlich und räumlich so stark schwanken, daß es zur Bewohnung nicht geeignet ist. Außerdem sollen die luftigen Wände ein vorzüglicher Zufluchtsort für Ratten sein, die kaum zu vertreiben sind. Es müssen also zunächst längere Zeit Beobachtungen angestellt werden, ehe ein endgültiges Urteil abgegeben werden kann.

Bekannter sind in Deutschland die *Heraklithplatten*, die in hygienischer und konstruktiver Hinsicht allen Anforderungen genügen.

i) Holzbauweisen.

Für die Errichtung von Holzbauten, Block-, Skelett- und Plattenbauten, sprechen zwei Faktoren, einmal die schnelle trockene Herstellung des Baues,

andererseits günstige wärmetechnische Eigenschaften. Für das gesundheitliche Wohnen ist die Verwendung von völlig trockenem Bauholz unbedingte Voraussetzung. Als Gründung und Schutz gegen die aufsteigende Bodenfeuchtigkeit oder gegen Ausdünstungen ist die Herstellung einer mit Goudron, Inertol u. dgl. überzogenen vollen Betonplatte ratsam. Holzhäuser bieten erfahrungsgemäß bei richtiger Konstruktion der Außenwände einen sicheren Schutz gegen Eindringen von Feuchtigkeit und im allgemeinen einen besseren Wärmeschutz als $1\frac{1}{2}$ Stein starke Ziegelvollwände (BUGGE, RYVES, KENNING). Allerdings dürfte zur Erhöhung der Lebensdauer des Baues zu empfehlen sein, wenigstens die Außenwände der Wetterseite mit Holzschindeln, bzw. Bretterverschalung zu verkleiden. Ferner sind möglichst große Dachüberstände und bei der Tafelbauweise eine jalousienartige Außenschalung ratsam (v. GRONOW). Die Wärmedichtigkeit, die abhängig ist von der Wärmeleitfähigkeit der Baustoffe, ausgedrückt durch ihre spezifische Wärmeleitzahl, ist bei Holz sehr günstig, weil das meist verwandte Fichtenholz dem Wärmedurchgang $5\frac{1}{2}$ —8mal so viel Widerstand bietet wie ein normal feuchtes Ziegelmauerwerk und 4—6mal so viel wie trockene Hohlsteinmauern (mit etwa 5% Feuchtigkeit). Nach genauen amtlichen Untersuchungen soll eine 70 mm-„Blockwand“, bestehend aus waagerechten übereinander liegenden, 160 mm breiten, verspundeten Bohlen, bei innerer Verschalung 49,6%, ohne letztere 39,8% mehr Wärmeschutz als die $1\frac{1}{2}$ Stein = 380 mm starke Ziegelvollwand haben. Eine „Tafelwand“, d. i. eine mit anderen Isolierstoffen zu kombinierende Hohlwand von 86 mm Stärke, bot immer noch eine Erhöhung von 29,7%. Diese hohe Isolierfähigkeit bringt als weiteren großen Vorteil die Kühllhaltung der Wohnräume an heißen Tagen mit sich (ELSNER VON GRONOW).

Vielfach schließen die Außenwände neuzeitlicher Holzbauten eine dünne Luftschicht ein, die mit schlecht wärmeleitenden Stoffen, wie Torfmull, Sägemehl, Infusorienerde u. a. m. ausgefüllt ist. Als Dichtungsstoffe der Außenwände dienen außerdem Isolierpappe, Torfoleum, Kork-Tuffsteine oder andere Leichtplatten. Bei deren Verwendung werden ohne Zweifel wärmetechnische Vorteile erzielt, die das Bewohnen solcher Häuser, namentlich in der wärmeren Jahreszeit als durchaus einwandfrei und angenehm erscheinen lassen. Ein Anstrich mit Wasserglas, Ölfarbe, Firnis, Karbolineum oder Imprägnierung des Holzwerks mit Ammoniumphosphat, bzw. ähnlichen Salzlösungen verhindern das Arbeiten des Holzes und machen die Holzhäuser außerdem feuer-, fäulnis-, termiten- und schwammsicher (s. auch Abschnitt Wohnungsfeuchtigkeit).

Die *Holzfachwerkbauten*, Holzskelettbauten, werden gleichfalls auf einem Steinsockel errichtet. Die Felder sind meist durch Steine ausgefüllt; je nach der Stärke der Balken sind die Wände $\frac{1}{2}$ —1 Stein stark, häufig werden 2 Steinschichten hochkant gestellt, so daß sie eine Luftschicht einschließen. Für die Füllung der Felder können auch die früher bereits erwähnten Trocken-, bzw. Leichtbaustoffe verwandt werden. Das Holzgerüst wird unter Anwendung von Brettern, Platten usw. außen und innen benagelt. WAHL verwendet an der Außenseite eine jalousienartige Bretterhaut. Dadurch wird gleichzeitig das Fachwerk besser gefestigt. Alle Teile der Fachwerkkonstruktionen können auch fabrikmäßig hergestellt werden, dadurch verbilligt sich natürlich die Errichtung.

Die Holzbauten stehen in keiner Weise den anderen Wohnbauweisen nach. In mehrfacher Hinsicht (Wärmeschutz, schnelle Bauausführung,

Widerstandsfähigkeit gegen Bodenerschütterung usw.) sind sie ihnen sogar überlegen. Es ist deshalb verständlich und auch zu begrüßen, daß der Holzbau in neuester Zeit wieder sehr empfohlen wird (SEIDEL, JAHN, FRANKE, WACHSMANN, GESTESCHI u. a.).

k) Lehmbauweisen.

Die Lehmbauten fanden in früheren Jahrhunderten besonders in ländlichen Bezirken vielfache Anwendung, und zwar meist als Stampfbau, seltener als „Grünlinge oder Patzen“ (Quadern).

Der Lehmstampfbau wird in der Weise errichtet, daß wenig angefeuchteter Lehm, als Material eignet sich Berglehm besser als Wiesen- oder Niederungslehm, zwischen einer später zu entfernenden Bretterschalung eingestampft wird. Bis zum Austrocknen müssen die Wände gegen Frost und Regen geschützt werden.

Der Lehmsteinbau wird mit Patzen gebaut, das sind naß gestrichene ungebrannte Lehmsteine oder mit Quadern in Form von gepreßten oder erdfeucht gestampften Steinen. Als Mörtel dient Mehl und Schlackensand.

Beim Lehmputz dient ein Holzgerüst als Skelett. Die Stampfarbeit beginnt, sobald das Dach aufgesetzt ist.

Allgemein kann zu den Lehmbauten gesagt werden, daß sie bei guter Ausführung hygienisch dem Ziegelbau in mancher Hinsicht gleichwertig sind. Die Lehmbauten sind schallsicher, warm, die Wände gut nagelbar. Wo Lehm nicht transportiert werden muß, ergeben sich dem Ziegelbau gegenüber Ersparnisse von 10, 12—20% (SONNTAG, HÖPFNER). Da der Baustoff begierig Wasser aufsaugt und nur langsam wieder abgibt, und die Außenwände daher durch wiederholte heftige Niederschläge ausgewaschen werden können, sind reine Lehmbauten aber nur für regenarme Gebiete zu empfehlen; es sei denn, daß die Wetterseiten mit Kalkmörtel verputzt, mit Holzbrettern oder Schiefer usw. verkleidet werden.

9. Hygienische Forderungen bei der Anlage von Klein- und Kleinstwohnungen.

a) Gebäudegrundriß.

An den Grundriß eines hygienisch einwandfreien Gebäudes sind hinsichtlich der Wirtschaftlichkeit und der Wohnlichkeit folgende Anforderungen zu stellen: Im Interesse der Wirtschaftlichkeit müssen die Kosten für die Heizung auf ein Mindestmaß herabgesetzt werden. Legt man z. B. in einem Doppelhaus die Flure und die Nebenräume nach außen, die Küche mit den Wohnräumen nach innen, so werden die Heizungskosten niedriger gehalten als bei der entgegengesetzten Anordnung (STEGEMANN). Die Lage der Räume muß daher möglichst so getroffen werden, daß die weniger wärmebedürftigen Räume (Schlafzimmer) die stärker wärmebedürftigen (Wohnzimmer) schützen (SCHULZE). Diese Anordnung ist in Einzelhäusern schwerer durchführbar als in Reihenhäusern; aus diesem Grunde sind letztere für Kleinsiedlungen zu bevorzugen.

Auch spielt die Lage der Häuser zur Himmelsrichtung, Anlehnung an Bergwände zum Schutze gegen Wind und Wetter, wärmewirtschaftlich eine große Rolle (BASSAUER, R. FLÜGGE). Ferner können die Heizungskosten wesentlich dadurch vermindert werden, daß die bewohnten Räume der einzelnen Wohnungen nebeneinander gelegt werden, oder daß das Kleinhaus als dreiseitig eingebautes Haus (Gruppenhaus, gleichartige Aneinanderreihung (HENCKY) angeordnet ist.

Eine angenehme Wohnlichkeit wird erzielt, falls sämtliche Haupträume vom Flur aus zugänglich sind, lange und verwinkelte Gänge und unnötiges Treppensteigen vermieden werden (KLEIN). Auch sollte darauf gesehen werden, daß Schlafzimmer nicht als Durchgangsräume benutzt werden (EISENLOHR).

Bad und Klosett legt man am zweckmäßigsten in die Nähe der Schlafräume. Weiter ist für das Wohlbefinden und Wohlbehagen der Bewohner von wesentlicher Bedeutung, daß jede Wohnung den Austritt ins Freie ermöglicht, sei es vom Wohnraum oder von der Küche aus. In Frage kommen Balkone, Loggien, Altane, Terrassen, Lauben usw. Schlafbutzen sind zu verbieten, „gute Stuben“ abzulehnen (WEX).

Auch sollten bei der Grundrißanordnung möglichst viele eingebaute Schränke und, falls zugänglich, sogar ganze Trennwände mit Schränken versehen werden.

b) Dielenhaus.

MÖHRING machte bereits 1917 den Vorschlag, die Wirtschaftlichkeit der Kleinwohnung durch Ausnutzung des Prinzips der Zwischengeschoße zu erhöhen. Diese Idee wurde von DE FRIES weitergebildet, der ausführliche Untersuchungen über das „Doppelstockhaus“ anstellte. Neuerdings sind HILLER und O. SCHMIDT für diese Bauweise eingetreten. Die Grundrißanordnung wurde so getroffen, daß das Erdgeschoß einen zentral gelegenen dielenförmigen Wohn- und Kochraum enthält. Ferner ist im Erdgeschoß das Elternschlafzimmer untergebracht. Im Obergeschoß befinden sich neben dem durchgehenden Dielenluftraum zwei geräumige Kinderschlafzimmer, das Bad und eine Loggia. Der Hauptvorteil des Dielenhauses soll in seinem wirtschaftlichen Aufbau liegen. Der Gesamtkubus ist durch die Besonderheiten des Querschnittes äußerst gering. Ferner wird der Hausfrau wegen der geringen Geschößzahlen und -höhe das viele Treppenauf- und Treppenablaufen erspart. Als Nachteil ist beim Dielenhaus jedoch zu bezeichnen, daß Küchendünste und Wrasen durch die Diele in alle Räume des Hauses dringen können.

c) Laubenganghausbauten.

In neuerer Zeit findet auch der Laubenganghaustyp immer größere Anwendung. Er wurde zuerst nach dem Krieg in Hamburg bei dem Laubenganghaus „Heidhorn“ gezeigt. Auch in anderen Städten, z. B. in Berlin, Breslau und Basel wurden neuerdings derartige Laubenganghäuser errichtet (MEBES, EMMERICH und BRENNER). Allgemein kann von ihnen gesagt werden, daß sie einen Behelf in unserer wohnungsarmen Zeit und eine natürliche Auswirkung des hereingebrochenen Maschinenzeitalters bei dem Wohnungsbau darstellen (KUHBERG) und nur dort angebracht sind, wo Altrentner, bzw. kinderlose Ehepaare in Kleinwohnungen wohnen. Auch ist die Berührung der einzelnen Hausgenossen untereinander eine recht große. Dadurch wird leicht Ruhe und Frieden gestört und die Ausbreitung infektiöser Erkrankungen gefördert.“ Auf den Gängen wird viel herumgestanden und geschwätzt. Von einer Abgeschlossenheit der Wohnungen kann namentlich in der warmen Jahreszeit, wo alle Türen und Fenster nach dem Gang zu offen stehen, keine Rede sein“ (FR. SCHMIDT).

d) Raumzahl und Raumgröße.

Für die Zahl der Räume einer Kleinwohnung kann eine Norm nicht aufgestellt werden, weil diese sich nach der Zahl und dem Alter der Familienmitglieder

richtet. Im allgemeinen sollte die Zahl der Wohnräume den vorhandenen Bedürfnissen genügen, weil sonst die Aufnahme von Untermietern begünstigt wird. Eine allzu große Vermehrung der Mindestgrundfläche ist außerdem unwirtschaftlich; sie würde die Bewohner zwingen, sich über ihren Bedarf hinaus Einrichtungsgegenstände anzuschaffen. Außerdem würde die Beheizung und Reinigung der Wohnung zu viel Kosten und Zeit in Anspruch nehmen.

Im Interesse der öffentlichen Gesundheitspflege und der persönlichen Hygiene sind aber hinreichend große Wohn- und Schlafräume unerlässlich, wenn die Bewohner nicht Schaden an ihrer Gesundheit nehmen sollen. Gerade bei Kleinwohnungen ist vielfach das unbedingt zu fordernde Mindestmaß an Raumgröße nicht erreicht. Dadurch wird die Wohnung überfüllt. Wir sprechen allgemein von *Überfüllung* einer Wohnung, falls ein heizbares Zimmer (die Küche gilt als Wohnraum) von mehr als zwei Personen bewohnt wird. Für den Hygieniker liegt eine Überfüllung vor, sobald die vorhandene Raumgröße im Verhältnis zur Personenzahl abnorme Zustände verursacht. Diese stehen meistens in umgekehrtem Verhältnis zur Größe des Raumes (KLIEWE-WEISE-L. FR. SCHMITT).

PETTENKOFER verlangt für einen Raum, in dem sich dauernd Menschen aufhalten, für jeden Erwachsenen 20—30 cbm Luft, für jedes Kind 10—15 cbm. Diese Werte haben auch heute noch Geltung, sie werden jedoch bei der Planung von Kleinwohnungen nur selten berücksichtigt. Vielfach wird nur ein bestimmter Luftkubus für Schlafräume gefordert, oder es wird nur die Ausstattung des Zimmers mit Betten, Schränken usw. erwogen. Über das Verhältnis von Personenzahl zum Luftinhalt macht man sich dagegen keine Gedanken. Der *deutsche Verein für öffentliche Gesundheitspflege* stellte die Forderung von 10 cbm Schlafräum für alle älteren Personen, von 5 cbm für Kinder bis zu 10 Jahren auf. Dieses Mindestmaß an Luftraum muß vom hygienischen Standpunkt aus als zu gering bemessen angesehen werden. Die Forderung der *Preußischen Wohnungsordnung*, daß für Personen über 10 Jahre „in jedem zum Schlafen benutzten Raume und tunlichst auch in jedem dauernd benutzten Wohnraume für jeden Bewohner mindestens 15 cbm Luftraum und 5 qm Bodenfläche zur Verfügung stehen sollte“, dürfte die Mindestanforderungen darstellen.

Für die Beurteilung der Raumgröße nach dem Kubikinhalte ist sowohl die *Höhe des Raumes* als auch seine Bodenfläche maßgebend. Hygieniker und Architekten fordern als geringste zulässige Höhe 2,40—2,80 m im Lichten, weil nur hinreichend hohe Räume eine ausreichende Belichtung gewährleisten. Bei abnehmender Höhe des Raumes wird nämlich der Einfallswinkel des Lichtes kleiner; damit werden die tiefer im Raume liegenden Teile weniger belichtet. Zu niedrige Räume sind auch in wärmetechnischer Hinsicht ungünstig. Sie lassen sich zwar schneller erwärmen, doch tritt leicht in etwa Kopfhöhe eine hygienisch nicht zuträgliche Überwärmung ein. Diese Zone ist meist auch mit schlechten Gerüchen, Ausdünstungen usw., falls solche vorhanden sind, erfüllt.

Neben der Höhe eines Zimmers ist für die Beurteilung ausreichender Raumgröße die *Größe der Bodenfläche* maßgebend. Die *Preußische Wohnungsordnung* fordert deshalb neben 15 cbm Luftraum mindestens 5 qm Bodenfläche, und das *Leipziger Regulativ* verlangt bei der Aufstellung seiner Minimalforderung eine Bodenfläche von 10 qm. Ein Mangel an dieser würde bei Vergrößerung der Familie die Aufstellung weiterer Betten verhindern. Als Folge davon würden

2, nicht selten 3, ja in Einzelfällen sogar 4 Personen in einem Bette schlafen. Die gesundheitlichen und sittlichen Gefahren, die beim Zusammenschlafen drohen, wurden bereits eingangs erwähnt.

Als Mindestmaße für die Raumgröße müssen wir fordern: Für Schlafräume: Je eine Bettfläche = normal rund $2 \text{ qm} \times 3,5 = 7 \text{ qm.}$, Raumhöhe als Mindestforderung im Lichten 2,70 m, ergibt 18,9 cbm Luftinhalt. Für jedes im Elternschlafzimmer untergebrachte Kind kämen rund 11 cbm hinzu, so daß eine Familie mit 4 Kindern, die bei den Eltern schlafen, ein Schlafraum von rund 80—85 cbm Luftinhalt notwendig ist, d. h. das Schlafzimmer müßte $5 \times 6 \text{ m}$ groß sein und 2,70 m lichte Höhe haben. Für ein Einzelschlafzimmer müßte dieses Minimum auf $2 \times 4,5 \text{ m}$ erhöht werden, bei gleichbleibenden Höhenverhältnissen. Was für die Schlafräume gilt, dürfte im gleichen Sinne für Wohnräume, bzw. Wohnküchen gelten. Das Existenzminimum für eine Familie mit 4 Kindern wäre somit eine Wohnung mit 75—80 qm nutzbarer Wohnfläche, wobei die Einrichtung mehrerer Schlaf-, Wohnräume sowie einer Küche und eines Bades nebst Flur vorzusehen wäre (KLEWE und L. FR. SCHMITT). WEISSBACH gibt zur Bestimmung der Mindestraumgröße folgende Richtlinien an: Pro Person im Durchschnitt eine Grundrißfläche von 6 qm für den Wohnraum, 6 qm für den Schlafraum und 3 qm für die Kinder, oder pro Person 15 cbm für die Haupträume, ohne Mitrechnung der Nebenräume. Die Grundrißfläche für eine Familie von 3 Personen müßte demnach 18 qm Wohnraum, 18 qm Schlafraum, 9 qm Küchenraum, zusammen 45 qm für die Haupträume betragen. Hierzu käme noch für den Vorraum 6 qm, für Bad mit Klosett 5 qm, sowie für eine Küchenloggia etwa 4 qm, so daß man für die Wohnungsgesamtfläche mindestens 60 qm rechnen muß. Da 2 Kinder gleich einem Erwachsenen gerechnet werden, würde eine mit 2 Erwachsenen und zwei Kindern belegte Wohnung bei einer Mindestgröße von 60 qm als kleinste Familienwohnung anzusehen sein.

SPOELGEN stellt folgende Mindestforderung auf: Küche 5 qm, Wohnraum 14 qm, Hauptschlafraum 14 qm, für Nebenschlafräume könnten je 8 qm bei einer Tiefe von 4 m ausreichen, um die Aufstellung von 2 Betten hintereinander zu ermöglichen.

Ähnlich lauten die Raumabmessungen, die vom *Typenausschuß der Reichsversorgungsanstalt* als für Kleinwohnungen zweckmäßig bezeichnet werden:

Wohnraum 16 qm,
 Schlafraum 16 qm,
 2 Kammern je 6 qm, bzw. eine zu 12 qm,
 Bad und Klosett 4 qm,
 Flur 3 qm,
 Küche 6 qm,
 Zusammen: 57 qm Wohnfläche.

Für kinderreiche Familien fordert SAINT-MAURICE ein großes Schlafzimmer für die Eltern, in das noch 1—2 Kinderbetten gestellt werden können, rechts und links davon je 1 Schlafzimmer für Knaben und Mädchen, ein Wohnzimmer, das zugleich Speisezimmer ist, ferner Zentral- bzw. Warmwasserheizung statt des platz beanspruchenden Ofens oder Kamins. DOSQUET wünscht in jeder Kleinwohnung als Luftbade-, Schlaf- und Krankenzimmer ein nach Süden, Südwesten oder Südosten gelegenes heizbares Zimmer als Luftzimmer, dessen Außenwand mit einer die ganze Vorderfläche des Raumes einzunehmenden,

sog. DOSQUET-Festereinrichtung versehen ist (Fenster aus 3, senkrecht verschiebbaren Teilen, so daß die Fensterwand in jeder Höhe bis zu $\frac{2}{3}$ freigemacht werden kann). Der Hygieniker kann diese Einrichtung nur aufs wärmste befürworten; er weiß aber zu gut, daß ihre Einrichtung und Unterhaltung zu kostspielig ist,

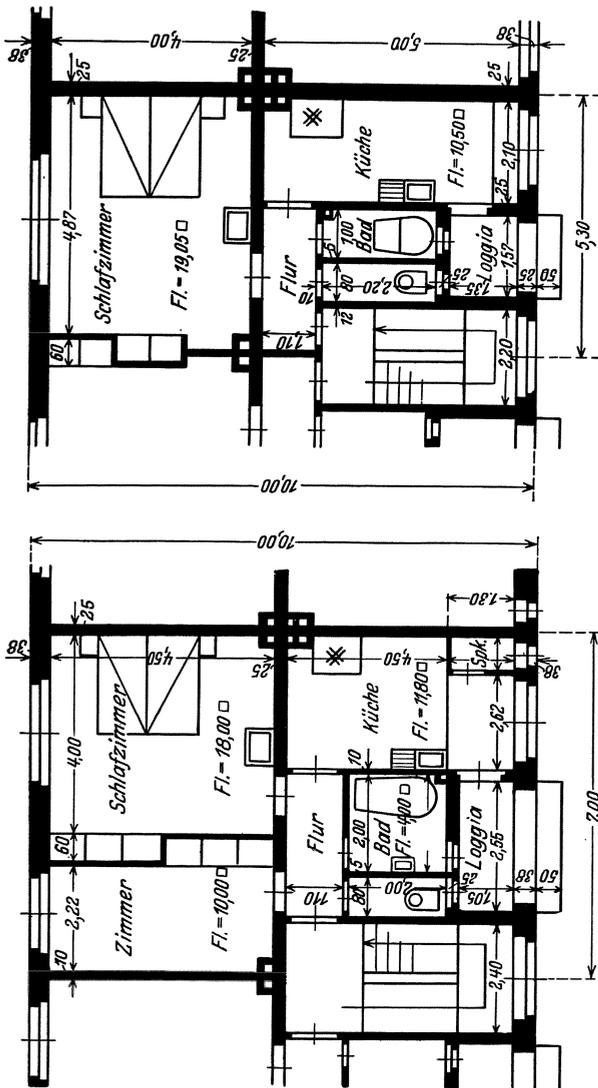


Abb. 9 und 10. Kleinstwohntypen im Stockwerkshaus.

Typ. I. Kleinküche ¹	10,0 qm
Schlafraum	18,5 "
Flur	2,5 "
Bad und Klosett	4,0 "
zusammen:	35,0 qm

Typ. II. Kleinküche ¹	10,0 qm
Schlafraum	18,0 "
dgl. bzw. Wohnraum	10,0 "
Flur	2,5 "
Bad und Klosett	4,5 "
zusammen	45,0 qm

¹ Ohne Speiseschrank.

¹ Ohne Speisekammer.

und daß die großen Fensterflächen im Winter sehr viel Wärme absorbieren. Sie dürften deshalb für Kleinwohnungen weniger in Frage kommen.

e) Kleinstwohnungen.

Die zur Zeit herrschende Wohnungsnot, sowie die hohen Mieten der Neubauwohnungen, durch die der Aufwand für die Wohnung aus dem Einkommen

das noch erträgliche Verhältnis 1 : 5 meist übersteigt, waren die Veranlassung, den Bau von Kleinstwohnungen zu fördern. Von Architekten und Wohnungspolitikern wird die Kleinstwohnung sehr begünstigt.

Als Musterbeispiel solcher Kleinstwohnungen haben wir 2 Typen in Abbildung 9 und 10 wiedergegeben.

Auf Grund der Notverordnung des Reichspräsidenten vom 1. Dezember 1930 hat der Reichsarbeitsminister am 10. 1. 31 Reichsgrundsätze für den Kleinstwohnungsbau herausgegeben, die unter anderem vorschreiben, daß die Wohnungsfläche 32—45 qm betragen soll und bei Wohnungen, die für Familien mit Kindern bestimmt sind, 60 qm nicht überschreiten darf. Eine mäßige Erhöhung der Wohnfläche kann ausnahmsweise zugelassen werden, insbesondere für Einfamilienhäuser, wenn die Zahl der Kinder oder zwingende Gründe es nötig machen. Sie kann ferner da zugelassen werden, wo eigene Mittel für die Mehrkosten zur Verfügung stehen. Höhere öffentliche Mittel dürfen hierbei nicht in Anspruch genommen werden. „Die Wohnungspolitik der nächsten Zeit will mit vollem Bewußtsein gerade die schlechtesten und ärmlichsten Wohnverhältnisse bessern. Neben der unvermeidlichen Unterbringung auch asozialer Mieter in bescheidensten, erzieherischen und doch mit Rücksicht namentlich auf die Kinder besseren Verhältnissen als in den einstigen Elendsquartieren und Armenhäusern, will es die Wohnverhältnisse der verantwortlichen, arbeitenden, einfachen Schichten in erster Linie bessern. Nur das Notwendigste und Einfachste kann hier geboten werden“ (WÖLZ). Sicherlich sind in Deutschland im Vergleich zur Vorkriegszeit die kleinsten Wohnungen verhältnismäßig selten geworden, und die Wohndichtigkeit hat in den vorhandenen Kleinstwohnungen zugenommen (FREUDENBERG), so daß die Nachfrage nach solchen größer denn je ist. Zu dem kommt, daß bei der gegenwärtigen wirtschaftlichen Depression hohe Mieten nicht gezahlt werden können. Wohnungspolitisch besitzen Kleinstwohnungen gewisse Vorzüge, falls der vorhandene Raum zweckentsprechend ausgenutzt wird, und Mann und Frau berufstätig sind. Die Sauberhaltung der Kleinstwohnung läßt sich in denkbar kurzer Zeit bewerkstelligen. Die Kinder solcher Familien werden tagsüber in Kindergärten und Horten untergebracht, weil die Mütter sie nicht selbst betreuen können. Da bei dem größten Prozentsatz der heutigen Großstadtfamilien die Frauen im erwerbstätigen Leben stehen, kann die Kleinstwohnung demnach zweckmäßig sein. Bei ihrer Erstellung darf man aber nicht vergessen, daß dieser Wohnungstyp besonders in hygienischer Beziehung ernste Gefahren in sich birgt, falls er im großen Maßstabe durchgeführt wird. Wir sollten bedenken, daß die Vorliebe für die Kleinstwohnung aus der gegenwärtigen Not entstanden ist und daß die teuren Mieten eine Folge des unsystematischen und unrationellen Bauens, sowie der hohen Zinssätze für die Baugelder sind. In einigen Jahren wird man voraussichtlich die heutige Wohnungspolitik nicht verstehen können und aufs schärfste verurteilen, zumal die Kleinstwohnung im Verhältnis zur Raumeinheit die kostspieligste Wohnung darstellt. Die Mittel, die für den Wohnungsbau zur Verfügung gestellt werden können, sind zur Zeit sehr beschränkt; man sollte deshalb mit ihnen nicht die absolut teuerste Raumeinheit schaffen. Die Mietfrage darf auch nicht durch die Verkleinerung der Wohnungen gelöst werden. Hier kann nur Arbeitsbeschaffung und allgemeine Preissenkung die Kaufkraft steigern. Auch ist zu bedenken, daß wir nicht allein für die Gegenwart bauen, sondern

für mehrere Jahrzehnte (WAGNER). Die in der heutigen Zeit erstellten Kleinstwohnungen dürften nach 20 Jahren weder einen Kapitalwert darstellen, noch dürften sie dann einen Wohnwert haben (EISENLOHR).

Auch vom hygienischen Standpunkt aus sind die Kleinstwohnungen zu verwerfen. Alle Nachteile, die sich aus der Wohnungsdichtigkeit ergeben, und die wir eingangs hinreichend geschildert haben, treffen hier in besonders hohem Maße zu. Für Kinder ist in den Kleinstwohnungen kein Platz. Außerdem

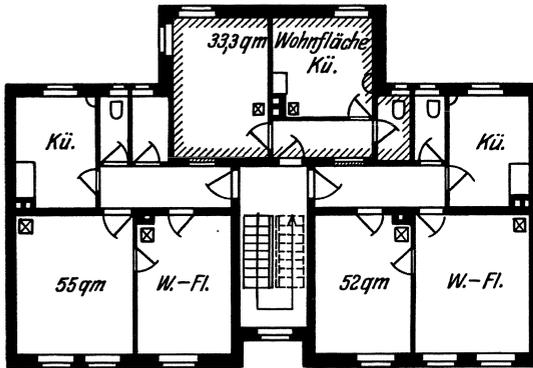


Abb. 11. Zwei Wohnungen zu 3, eine zu 2 Räumen.

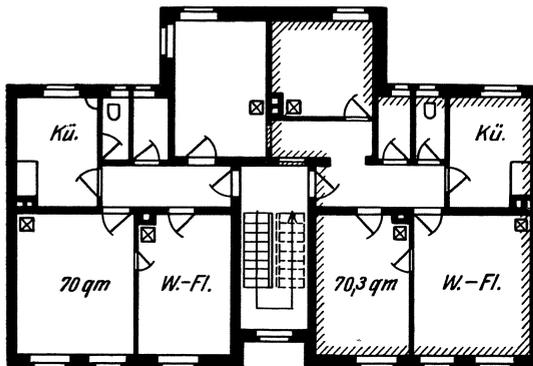


Abb. 12. Zwei Wohnungen zu 4 Räumen.

Abb. 11 und 12. Typen variabler Kleinwohnungen. Grundrisse von WAGNER-Speyer.

fehlen Nebenräume, in denen alter Hausrat, Koffer usw. untergebracht, wo die schmutzigen Kleider der Arbeiter gereinigt oder aufbewahrt werden können. Der Hygieniker muß deshalb vor der Einrichtung von Kleinstwohnungen warnen. Sie können höchstens jungen kinderlosen und älteren alleinstehenden Ehepaaren eine ausreichende und einwandfreie Wohngelegenheit bieten, falls sie von vornherein richtig eingeteilt und mit den notwendigsten Einrichtungen versehen sind.

Neuerdings stellt man vielfach die Forderung auf, die Kleinstwohnungen variabel zu gestalten, d. h. sog. „Erweiterungstypen“ zu schaffen, die so konstruiert werden, daß sie bei Besserung der Verhältnisse ohne Schwierigkeiten derart vergrößert werden können, daß je zwei Kleinstwohnungen in eine vollwertige Kleinwohnung umgebildet werden (SPOELGEN, EISENLOHR, O. SCHMIDT). Eine Gefahr besteht aber darin, daß dieser Typ der Kleinwohnung, der nur als

Notbehelf gedacht war, im Laufe der Zeit zum Normaltyp der Kleinwohnung wird; das wäre jedoch in keiner Weise zu begrüßen.

Bei der „Variabilität“, die WAGNER-SPEYER seinen Wohnungen gibt (vgl. Abb. 11 u. 12), werden die verschiedenen Zusammenstellungen dadurch erreicht, daß eine Tür zu- oder aufgemacht und ein Abortsitz oder ein Herd aufgestellt oder entfernt werden kann. Bauliche Veränderungen sind sonst nicht notwendig (SCHNEEGANS). RADING schlägt vor, den Grundriß so zu gestalten, daß Wände aufgeführt und wieder entfernt werden können. Weil solche bauliche Änderungen kostspielig sind und meist auch Veränderungen der Beleuchtung, der Tapezierung, Einsetzen von Türen, Instandsetzung des Fußbodens und der Decke usw. notwendig machen, ist die „elastische Wohnung“ wie sie RADING angibt, weniger zu empfehlen.

10. Forderungen der Hygiene bei der Ausstattung besonderer Räume.

a) Küche mit Nebenräumen.

Die schlechte Wirtschaftslage zwingt heute die Hausfrau, sehr sparsam zu wirtschaften. Sie muß vielfach ohne Dienstboten im Geschäfte des Mannes helfen, die Kinder betreuen und bei allem noch den Haushalt führen. „Zweifellos ist das Problem der Rationalisierung der Hausführung zugleich der Entlastung der Hausfrau nicht eine Mode- und Schlagwortangelegenheit, sondern eines der ernstesten Probleme unserer Volksgesundheit (MEYER). Unsere alten Küchen hatten viele Mängel aufzuweisen; meistens waren sie unpraktisch gelegt und auch eingerichtet. Es ist sehr zu begrüßen, daß auch die moderne Technik in die Küche Eingang gefunden hat. Die Küchen müssen so angeordnet sein, daß lange Wege vermieden werden. Deshalb ist bei der Grundrißplanung darauf zu achten, daß sie in unmittelbarer Nähe der Wohn- oder Speisezimmer zu liegen kommen. Ferner sollten zur Ausschaltung der mühseligen und schmutzigen Handarbeiten immer mehr Haushaltsmaschinen Anwendung finden. Abgesehen vom Tisch, der am zweckmäßigsten vor dem Fenster steht — möglichst daneben der Ausguß — sollten eingebaute Wandschränke, Vorratsbüchsen mit zweckmäßiger Inneneinrichtung vorhanden sein, damit nichts herumliegt oder herumsteht. Den Stühlen sind Drehschemel vorzuziehen; diese passen sich der Größe der Wirtschaftlerin bei den verschiedenen Arbeiten besser an.

Sehr zweckmäßig sind auch die neuzeitlichen Spültische mit zwei Spülbecken. Das Abstellbrett ist verschiebbar, abnehmbar und kann über das eine oder andere Becken gelegt werden. Es kann auch zum Abtragen von Geschirr gebraucht werden. Umgedreht aufgesetzt, dient das Abstellbrett auch als Anrichtetisch. Dringend zu wünschen wäre aus hygienischen Gründen die Aufstellung eines Eisschranks in jeder Küche. Es ist daher sehr zu begrüßen, daß neuerdings die sog. Eschbach-Klein-Kühler „Liliput“ und der „Framo-Kühlschrank“ in den Handel gekommen sind; wegen ihrer erträglichen Kosten ist auch ihre Anschaffung und Unterbringung in den Kleinwohnungen möglich (REICHOW, KARSTEN). Wird die Küche ausschließlich als *Kochraum* gebraucht, so genügt eine Bodenfläche von 10—12 qm; ist sie jedoch auch als *Wohnküche* ausgebaut, dann muß sie unbedingt die Größe eines geräumigen Zimmers, zum mindesten aber eine Grundfläche von 20—25 qm haben. Der Ausbau der Küche als Wohnraum — GROTH u. a. verwerfen allerdings die Wohnküche als eine Unsitte — bietet für die Hausfrau mancherlei Vorteile: die Beheizung eines

besonderen Wohnraumes wird erspart, die Hausfrau kann alle Arbeiten in einem Raume verrichten, der Transport der Speisen in ein anderes Zimmer fällt fort, und endlich läßt sich die Wohnung leichter sauberhalten. Auch wenn die Küche einer Kleinwohnung nicht als Wohnküche eingerichtet wäre, würde sie doch von den Bewohnern als Wohnraum benutzt werden, weil die Hausfrau dort arbeitet, und die Kinder leichter beaufsichtigt werden können.

Entsprechend ihrer doppelten Aufgabe, Wirtschafts- und Wohnraum zugleich zu sein, muß die Wohnküche ausgestaltet sein. Sie muß ihren Doppelzweck auch äußerlich zeigen. Der eine Teil soll Herd und Aufwaschstelle, der andere Teil Bank, Tisch und Stühle enthalten.

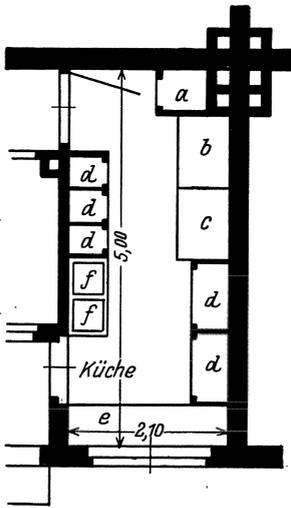


Abb. 13. „Frankfurter Küche“. a Geräteschrank, b Küchenherd, c Arbeitstisch, d Geschirrschränke, e Speiseschrank mit Entlüftung und Bügeltisch, f Spülbecken.

Kann aus Sparsamkeitsgründen in der Wohnküche nicht der ganze Boden mit Platten belegt werden, so genügt es, den Fliesenboden auf den zum Kochen und Abwaschen bestimmten Teil zu beschränken und für den Wohnteil Dielen oder Lino-leumbelag zu wählen.

Wenn eben möglich, sollte von der Küche ein kleinerer Raum als *Spülküche* abgetrennt werden, damit das Planschwasser erstere nicht verunreinigt.

Erwünscht ist auch die Anlage eines kleinen *Wirtschaftsbalkons*. Stets sollte aber eine kleine Speisekammer, bzw. ein mit Gegenlüftung versehener *Wandschrank* zum Aufbewahren leicht verderblicher Speisen vorhanden sein.

In den neueren Kleinwohnungen, die mit Zentralheizanlagen ausgestattet sind, wird eine Wohnküche meist nicht mehr eingerichtet. Man gibt der Küche die Größe, die zum Kochen gerade notwendig ist, bei der „Frankfurter Küche“ z. B. nur 7 qm; dadurch gewinnt man ein nicht unbeträchtliches Mehr an Wohnraum (s. Abb. 13).

Als besonders zweckmäßig erweist sich, falls in der Küche nicht gegessen wird, die Anlage einer *Durchreichöffnung* (Durchreiche), welche die Küche mit dem Speise- oder Wohnzimmer verbindet; sie gestattet auch eine Übersicht über die im Wohnraum spielenden Kinder und gibt zudem die Möglichkeit, vom Eßplatz den Herd beobachten zu können.

In den meisten Kleinwohnungen wird neben dem *Kohlenherd* ein *Gasher* benutzt. Im Winter dürfte der Gasher allein für die Erwärmung der Küche nicht ausreichen. In Wohnungen mit Zentralheizungsanlagen dagegen kann man auf den Kohlenherd ganz verzichten. Ein Gasher, oder in Gegenden mit billigen Strompreisen, ein elektrischer Herd sind in diesem Falle vorteilhafter, weil bei deren Bedienung der Zeit und Mühe beanspruchende Kohlentransport und Staubbelästigungen wegfallen.

Bei den kleineren Gasherden sind besondere Abzugsrohre nicht unbedingt erforderlich, falls deren Heizflammen genügend Luft zugeführt, und der Abzug der Heizgase nicht behindert wird. Doch ist dann für eine gute Lüftung der Küche zu sorgen. Über größeren Gaskochherden sind jedoch Abzugshauben anzubringen (LEMMEL).

Aus volkswirtschaftlichen Gründen sollten *Gaskocher* in den Handel kommen, die bei guter Dauerhaftigkeit größtmöglichen Nutzeffekt gewährleisten — sog. Sparbrenner — und hinreichende Kleinstellbarkeit der Flammen, Erzeugung höchstmöglicher Flammentemperatur, möglichst weitgehende Überleitung der Flammenwärme auf das Kochgefäß in der Ebene der heißesten Flammenzone, zweckmäßige Kocherplatte, bzw. -Ringe usw. besitzen (DALLDORF, STRUENSEE).

Neue Wege in der Speisebereitung zeigen die vorerwähnten und bereits mancherorts angewandten elektrischen *Kochvorrichtungen* (VIGNOLES, SANDBERG). Zur Verwendung kommen kombinierte Kohlen- und elektrische Herde, ferner reine elektrische Herde mit elektrischen Heißwassererzeugern. Die bisherigen Erfahrungen, die man allerdings erst seit kurzer Zeit gesammelt hat, sollen dem Vernehmen nach recht günstige sein. In hygienischer Hinsicht ist die Entwicklung dieser Kochvorrichtungsart sehr zu begrüßen, weil sie Abgase, die bei den anderen Heizquellen immer entstehen, vermeiden. Allerdings ist das elektrische Kochen, namentlich in Gegenden, wo keine Wasserkraft, die sog. weiße Kohle, zur Elektrizitätserzeugung zur Verfügung steht, wesentlich teurer. Nach KASSLER muß für die gleiche Kocharbeit beim elektrischen Kochen 4,4fach soviel Kohlen aufgewandt werden wie beim Gaskocher; nach Versuchen von BERTELSMANN erfordert das Kochen mit Elektrizität gegenüber dem mit Gas 3—4—5fache Kosten, und nach SCHÄFER sind die Anschaffungskosten bei elektrisch betriebenen Kochgeräten doppelt so hoch wie beim Gas, die laufenden Ausgaben über 10mal so hoch. COULON empfiehlt die elektrische Heizung. Zum Kochen dürfte sie zur Zeit noch zu kostspielig sein. Vorteilhafter wird sie zur Beleuchtung, zum Bügeln und zur Verwendung sonstiger kleinerer Apparate benutzt.

Als Küchenherd hat sich auch der *Grudeherd*, der Rohbraunkohle als Feuerungsmaterial gebraucht, bewährt. Seine Leistungen sind denen der Kohlen- und Gasherde nicht unterlegen. Er kocht und brät in derselben Zeit wie diese. Da er ein Dauerbrenner ist, bietet er zu jeder Zeit warmes Wasser. Sein Betrieb ist außerordentlich billig; deshalb ist er für Kleinwohnungen und Siedlungen durchaus geeignet.

Die mit *Zentralküchen* gemachten Erfahrungen sind nicht ermutigend (NORBISCH).

Vom hygienischen Standpunkt aus muß jedoch als beste Lösung angesehen werden, daß Elektrizität für Koch-, Heiz- und sonstige Zwecke zur Entlastung der Hausfrau weitgehendst gebraucht wird. Vollkommene Elektrifizierung des gesamten Hauswesens muß demnach als das unbedingt erstrebenswerte Ideal für die Zukunft angesehen werden.

b) Bad.

Die Einrichtung eines Bades in Kleinwohnungen ist eine Errungenschaft der neuesten Zeit. In den älteren Wohnungen, namentlich in denen aus der Vorkriegszeit, fehlt sie meist. Bei größeren Gruppen- und Blockbauten hat man heute vielfach zentral gelegene gemeinsame Badeanlagen errichtet. Zweckentsprechender ist jedoch für jede Wohnung ein eigenes Bad, bzw. Duschgelegenheit (LAUFFER) vorzusehen, sei es in Form einer leichten, transportablen Zinkbadewanne oder einer feststehenden oder beweglichen Wanne in der Spülküche, die durch Überdecken mit einem Brett als Tisch, bzw. in der Waschküche,

wo sie auch zum Auswaschen der Wäsche mitbenutzt werden kann. Auch das versenkte Bad nach englischem Muster ist zu empfehlen.

Bei der Anbringung von Gasbadeöfen ist darauf zu achten, daß das Abgas wenigstens soweit kohlenoxydfrei ist, daß selbst durch dessen gelegentliches Übertreten in die Raumluft eine Einwirkung auf den Gesundheitszustand des Badenden ausgeschlossen ist. Die Technik ist heute durchaus in der Lage, die Apparate konstruktiv so durchzubilden, daß vorübergehende Störungen im Kamine den Verbrennungsvorgang nicht unmittelbar verschlechtern.

Nach Erlaß des preußischen Ministers für Volkswohlfahrt (2 C 91 vom 24. 11. 1930) brauchen die Gasschornsteine nicht mehr bis über Dach geführt werden, sondern „dürfen in einen unbenutzten, gut entlüfteten Dachraum münden, wenn Gewähr gegeben ist, daß ihre Ausmündung nicht verstopft werden kann“. Ferner sind „Ausmündungen der Abgasrohre durch die Außenwand ins Freie tunlichst zu vermeiden. Erfolgt diese Ausführung, so sind zur Unschädlichmachung der Windstöße in der senkrechten Strecke des inneren Abgasrohres Rückstromsicherungen anzubringen, sofern die Gasfeuerstätten (Heizöfen, Badeöfen usw.) sie nicht bereits besitzen. Sie können bei Abgasrohren und Schornsteinen, die über Dach führen, gefordert werden, wenn infolge der Lage des Hauses zu Nachbargebäuden, Anhöhen, hohen Bäumen usw. durch Windstöße die Flammen zum Erlöschen gebracht werden könnten. An Stelle der Rückstromsicherungen sind auch sicher wirkende Windschutzhauben (Schornsteinaufsätze), die nicht im Gebiete des ruhenden Winddrucks liegen dürfen, zulässig.“ (Vgl. auch Abschnitt Schornsteine.)

SCHWARZ, FREI und DECKERT fordern für Badezimmer eine Größe von über 9 cbm, weil die Abgase beim Rückstrom selbst beim besten Gasofen während der Herstellung eines Vollbades die Raumluft erheblich mit giftigen Gasen anreichern, es sei denn, daß besondere Ventilationsöffnungen dem entgegenwirken. Solche sind am zweckmäßigsten etwa 25 cm unterhalb der Decke mit einem Gesamtquerschnitt von mindestens 150 qcm anzubringen. Eine Be- und Entlüftung der Baderäume ist auch deshalb dringend zu wünschen, weil beim Verbrennen von Gas der Sauerstoff des Raumes verbraucht wird. Ein Gasbadeofen braucht zur Verbrennung des für ein Vollbad notwendigen Gases in 15—20 Minuten mindestens 6 cbm Luft. Kleinere Badezimmer werden demnach nach Bereitung des Bades durch Gasbadeöfen einen Mangel an Sauerstoff und einen Überfluß an Stickstoff im Raume haben (GOLTZ). Auch sollte von Zeit zu Zeit der Gasofen, der der Warmwasserbereitung dient, überprüft werden.

Eindringlichst sei noch darauf hingewiesen, daß elektrische Steckkontakte oder Leitungen in genügender Entfernung von der Badewanne anzubringen sind, weil bekanntlich Wasser ein guter Leiter der Elektrizität ist und schon wiederholt Todesfälle durch Kurzschluß bei der allgemeinüblichen Stromstärke von 110—220 Volt beobachtet wurden. Die Außerachtlassung dieser Maßnahmen hat schon manches Menschenleben gekostet (LUYS, JELLINEK). Auch elektrische Heizsonnen oder Strahlungsöfen sollten aus diesem Grunde nicht im Badezimmer aufgestellt, bzw. benützt werden.

In neuester Zeit will man, wenigstens in den Kleinstwohnungen, wieder auf das Bad verzichten; unter allen Umständen sollte aber möglich gemacht werden, mindestens eine halblange Badewanne „Cella“, die als kombinierte Bade-, Sitz-, Fuß- und Brausewanne eingerichtet ist und Raum und Wasser spart, zu beschaffen. Im Badezimmer sollte auch ein Becken mit fließendem Wasser angebracht sein, an der Wand ein Bordbrett mit Mundspügläsern und Zahnbürsten für die Familienmitglieder. Ferner müssen hinreichend Haken für Waschlappen und Handtücher usw. vorhanden sein.

c) Abort.

In den modernen Kleinwohnungen dient der Baderaum auch als Abort und Kleiderablegeraum. Diese Anordnung ist keineswegs zu empfehlen. Daß jede Wohnung einen eigenen Abort erhält, ist selbstverständlich, leider aber noch nicht überall durchgeführt. In hygienischer Hinsicht ist aber unbedingt zu fordern, daß der Abort jederzeit unbelästigt und leicht zu erreichen ist, damit es nicht zum Zurückhalten des Stuhlgangs kommt.

Eine Raumbemessung von 0,70 bis 0,90 m Breite und von 1,0 bis 1,50 m Länge genügt bereits. Das Entlüftungsfenster muß wenigstens 0,50 qm groß sein, falls es einwandfrei wirken soll. Unästhetisch und unhygienisch ist die Lage des Aborts im Baderaum oder in einer Nische vor oder hinter der Küche, wobei die Lüftung meist über die Speisekammer hinweggeführt wird, wie es HÖPFNER für zulässig hält.

Unter allen Umständen sollte im Abort oder auf dem Flur in der Nähe desselben eine *Waschgelegenheit* eingebaut sein, damit das Händewaschen nach dem Stuhlgang möglich ist. Der Abort und auch das Sitzbrett müssen regelmäßig gereinigt werden; am zweckmäßigsten empfiehlt sich heiße Seifenbrühe — besser ist jedoch 3—5%ige Kresolseifenlösung — damit die bei der Wasserspülung verspritzten Keime vernichtet werden. Bei der Verbreitung von Darmkrankheiten spielen die Aborte eine große Rolle. Wenn möglich, sollte der Klosettsitz aus Sperrholz hergestellt werden, damit ein Reißen und Platzen der Sitze vermieden wird (RAUSCHENBERG).

Weiter soll der *Fußboden* leicht zu reinigen und wasserundurchlässig sein. Wegen des Gebrauchs von fließendem Wasser sollten im Abort, im Bad und im Waschraum die Wände mindestens 1,50 m hoch, besser aber noch bis zur Oberkante (Türhöhe) einen gut abwaschbaren Ölfarbenanstrich erhalten. Noch mehr zu empfehlen ist jedoch Fliesenbelag von gleicher Höhe; allerdings ist dieser auch teurer.

Für das Kleinhaus auf dem Lande, in der Siedlung und in der Kleinstadt kommt nur die Ansammlung der Fäkalien in *Gruben, Tonnen* usw. in Frage. Wichtig ist hierbei, daß die meist hölzernen Abortaufbauten durch freistehende tönernerne Becken mit gut abschließenden Deckeln ersetzt werden. Auch muß die Abortgrube gut abgedeckt werden, damit Ratten, Fliegen usw. den Inhalt nicht verstreuen; endlich sollte ein Grubenentlüftungsrohr bis über Dach hochgeführt werden.

d) Waschküche.

Die Waschküchen sollen so angeordnet sein, daß die durch sie hervorgerufenen Mißstände auf ein Mindestmaß beschränkt werden. Bekanntlich bedeutet die übliche „große Wäsche“ sowohl für die Hausfrau als auch für die übrigen Familienmitglieder vielfach Unbehagen.

Früher war die Waschküche meistens im Keller untergebracht, heute ist, abgesehen von Einzel- und Reihenhäusern, in Wohnhäusern mit größerer Stockwerkszahl die Lage im Dachgeschoß das Übliche. Erstere Lage hat den Vorteil, daß weniger Geräuschbelästigungen hervorgerufen werden; auch ist, weil die Kamine länger sind, die Zugkraft der Schornsteine größer, und der Abzug von Wrasen und Rauch wird erleichtert. Diesen Vorteilen der Keller-geschoßlage stehen jedoch viele Nachteile gegenüber. Meist sind die

Lichtverhältnisse nicht ausreichend, der Waschdunst ist schwerer zu entfernen, wodurch er in das Mauerwerk, die Wirtschaftsräume, die Keller eindringen und dort Schimmelbildung hervorrufen und zur Wohnungsfeuchtigkeit führen kann. Dies macht sich besonders bei Stockwerkshäusern mit zahlreichen Wohnungen bemerkbar.

Gegen die Unterbringung der Waschküche im Kellergeschoß spricht auch die Geräuschbelästigung für die unteren Stockwerke. Außerdem können sich im Hochsommer und bei Frostwetter in der Waschküche ungesunde Wärmeverhältnisse bemerkbar machen.

Die Bodenlage hat insofern Vorteile aufzuweisen, als das Reinigen und Trocknen der Wäsche im selben Geschoß vor sich gehen kann, und der mühsame Transport der Wäsche vom Keller auf den Boden fortfällt; dafür muß allerdings das Brennmaterial aus dem Keller heraufgebracht werden.

Für die Ruhe und den Frieden im Hause ist von größter Wichtigkeit, daß Waschküchen in hinreichender Zahl vorhanden sind. Auf je vier Wohnungen sollte eine Küche kommen. Eine Größe von etwa 8 qm für das Kleinwohnungshaus genügt. Fußboden und untere Wandteile müssen wasserundurchlässig ausgebildet sein; dagegen sollten die übrigen Wand- und Deckenteile lufthaltig oder durchlässig sein, damit die Bildung von Wassertropfen verhindert wird. Der Fußboden sollte einen Wasserablauf und Gefälle nach diesem haben. Letzterer sollte tunlichst nicht in der Mitte, sondern in der dem Waschkessel entgegenliegenden Ecke eingebaut werden (Abb. 14).

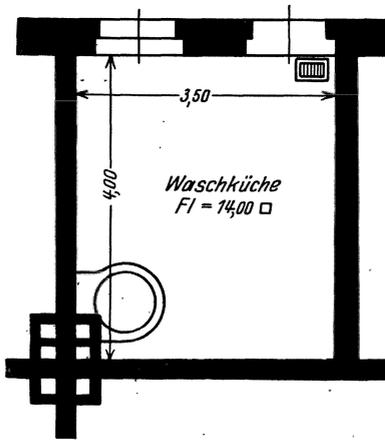


Abb. 14. Waschküche.

Die Raumbeschränkung in den modernen Siedlungsanlagen zwingt zur Einrichtung von zentralen Wasch- und Trockenanlagen. Ihre hygienischen Vorteile stehen außer Frage. In größeren Siedlungskomplexen finden daher immer mehr mechanische Großwaschküchen mit Waschtrommeln, Zentrifugen, Trockenkammern, Rollvorrichtungen, Plättmangeln u. a. m. Anwendung. Der Waschprozeß erfolgt unter Aufsicht eines Fachmannes (KUHLEBERG). Viele Hausfrauen stehen allerdings diesen Einrichtungen noch wenig sympatisch gegenüber, weil sie angeblich keine Gewähr bieten, daß die Wäsche schonend und einwandfrei behandelt wird. Nach anfänglichem Mißtrauen werden derartige Großwaschküchen jedoch bald sehr beliebt und sogar von Personen, die nicht in der Siedlung wohnen, benutzt (FINKBEINER).

11. Hygienische Grundsätze bei der Innenausstattung.

Früher überließ man die Ausstattung der Wohnung mit Einrichtungsgegenständen ausschließlich den Bewohnern. Die modernen Kleinwohnungen werden jedoch heute vielfach mit eingebauter Einrichtung versehen. In Frage kommen hier Wandschränke, Tische, Sitzgelegenheiten, Badeeinrichtung u. a. m. Ohne Zweifel kann durch solche viel toter Raum nutzbar verwertet und die Einengung der Wohnräume durch große Schränke verringert, bzw.

ausgeschaltet werden. Für die Kleinwohnungen ist dies von besonderer Bedeutung.

Neuerdings hat man versucht, den Wohnraum der Klein- und Kleinstwohnung dadurch besser auszunutzen, daß man *wandelbare Wohnräume* schuf, d. h. es werden nach den Wänden zu aufklappbare Betten eingebaut, die tagsüber hochgestellt werden, so daß der Schlafräum als Wohnraum dienen kann. Diese Art der Raumbenutzung muß vom hygienischen Standpunkt aus grundsätzlich verworfen werden. Ein Wohnraum, der vor dem Schlafengehen benutzt wird, darf nicht zum Schlafen dienen, es sei denn, daß er mindestens eine halbe Stunde lang vorher gut gelüftet wird. Ob dies allerdings immer, insbesondere im Winter durchgeführt wird, erscheint fraglich (STEIN).

Bei der Ausstattung der Kleinwohnung mit Möbeln sollten, falls eingebautes Mobiliar nicht vorhanden ist, die richtigen Größen gewählt werden. Einmal verbietet der geringe Raum in solchen die Anschaffung großer Möbel, sodann werden Kosten und Mühen beim Umzug und bei der Reinhaltung gespart.

Für die Reinhaltung der Räume ist auch von größter Wichtigkeit, daß die Füße unter den Schränken so hoch sind, daß der Boden unter ihnen leicht zu reinigen ist. Besser ist jedoch, die Böden der Schränke unmittelbar auf den Fußboden aufzusetzen.

Bei der Auswahl der Möbel sollte auf solide und sorgfältige Ausführung gesehen werden. Für ihre Herstellung muß gut getrocknetes, möglichst abgesperrtes Holz verwandt werden, damit ein Quellen und Reißen im Neubau möglichst eingeschränkt wird. Unmittelbar neben einem Heizkörper sollten Möbel überhaupt nicht zur Aufstellung kommen; andernfalls würden diese binnen kurzem reißen, bzw. deren Furniere platzen oder abblättern. In ihrer äußeren Gestalt sollten die Möbel schlicht und ohne reiche Profilierung und Schnitzereien sein, damit sie leicht gereinigt werden können. Auch sollen die Möbel nicht zu teuer sein. Die als Einzelgegenstände vom Handwerker angefertigten sind meist zu kostspielig. Deshalb ist die Beschaffung von billigen, serienmäßig hergestellten Typenmöbeln zu begrüßen. Das in dieser Hinsicht gute Fortschritte zu verzeichnen sind, beweisen die zahlreichen Fachaustellungen (HAUPT, KÄSTNER, SCHUSTER).

12. Hygienisch wichtige Einrichtungen der Kleinwohnung.

a) Heizung.

Für das Wohlbefinden der Bewohner ist eine geregelte Temperatur der Wohnräume Voraussetzung. Am zuträglichsten ist eine Temperatur von 18—20 Grad C. Allerdings kann diese nicht immer eingehalten werden. In den Hitzeperioden des Hochsommers ist ein Schutz gegen die Überhitzung der Räume besonders in den oberen Stockwerken verhältnismäßig schwierig, weil einmal die Außenwände ein großes Wärmespeichungsvermögen besitzen, und die Wärme durch die Besonnung des Daches in die oberen Stockwerke weitergeleitet wird. Die Folge dieser Überhitzung ist, abgesehen von Unbehagen, Müdigkeit usw., eine leichtere Zersetzlichkeit der Speisen, namentlich der Fleischwaren und der Milch; dadurch wird das Auftreten von Magen- und Darmstörungen begünstigt. Nicht selten tritt auch als Folge der starken Überhitzung der infantile Hitzschlag ein.

Als Schutz gegen diese Schädigungen kommen in Anwendung: leichte Kleidung, Verbringen der Kinder in kühlere Räume, wenn möglich zu ebener Erde oder in den Keller. Ganz falsch ist es, im Sommer zur Abkühlung der Räume die Fenster zu öffnen. Dadurch wird den Räumen meist noch mehr Wärme zugeführt, es sei denn, daß eine stärkere Luftbewegung einen erträglichen Zustand schafft. Auch das Besprengen des Bodens mit Wasser ist zu verwerfen, weil durch dessen Verdunsten die Luftfeuchtigkeit nur noch gesteigert wird; dadurch entstehen Verhältnisse, die denen an schwülen Tagen vor Gewittern gleichen. Viele der neueren Bauweisen haben den großen Vorteil, Material zu verwenden, das nur geringe Wärmemengen aufspeichert.

Wir kennen dagegen noch kein einwandfreies Verfahren, um einem Raume mit billigen Mitteln Wärme zu entziehen. Ein gewisser Schutz kann erreicht werden, wenn das Gebäude teilweise in eine Schattenanlage gebracht wird, die eine Durchlüftung nach zwei Himmelsrichtungen ermöglicht. Bei Dauerheizung empfiehlt es sich, sowohl vom heiztechnischen wie vom wirtschaftlichen Standpunkt, möglichst wenig wärmespeichernde Wände zu bauen und einen Wärmeschutz durch Innenisolation zu bewirken. Außen oder in der Mitte der Wände isolierte Räume sind in dieser Hinsicht ungünstiger (LIESE, NUCK, OGATA). Weiter kommen in Frage der Einbau gut isolierter Decken und eine Dachgestaltung, welche die Strahlungswärme, die während des Tages auf dem Dache ruht, von der Wohnung fernhält. Läden, Rolläden, gut isolierte Schornsteine usw. können weiterhin die Temperatur der Wohnung auf ein Mindestmaß beschränken. Auch sollten überflüssige Wärmequellen innerhalb der Wohnung nach Möglichkeit ausgeschaltet werden. Zu nennen sind hier insbesondere die zahlreichen Kohlenherde, die sich in einem Stockwerksmiethause befinden. Zweckmäßiger sind elektrische oder Gaskocher, die während der Sommermonate ausschließlich in Betrieb genommen werden sollten.

Für die *Bekämpfung der Kälte* steht uns heute eine große Anzahl einwandfreier Heizarten zur Verfügung. Der Hygieniker stellt an sie folgende Forderungen: Die Zimmerluft darf weder durch Staub noch durch Gase verunreinigt werden, die Heizung muß gefahrlos, leicht zu handhaben und billig sein. Ferner muß die Rauchentwicklung und ihre Ableitung durch den Schornstein möglichst gering sein, weil die in der Luft schwebenden Kohlentelchen Kondensationskerne für den Wasserdampf darstellen, die zur Nebelbildung führen und die Sonnenstrahlung vermindern. Mit dem Rauch kommen auch schweflige Säure, gegebenenfalls Kohlenoxyd und andere Gase in die Luft, die Pflanzen, Baustoffe usw. schädigen können.

Der günstigste „*Heizflächenwirkungsgrad*“ von Raumheizkörpern wird erzielt, falls, abgesehen von deren Ausbildung, ihre Anordnung im Raume richtig getroffen wird. Am zweckmäßigsten ist eine möglichst gleichmäßige Verteilung *in oder über* dem Fußboden des zu beheizenden Raumes; da erstere heute aus mancherlei Gründen nicht zu verwirklichen ist, sollten die Heizkörper möglichst so tief angeordnet sein, daß bei einer sitzenden Person bis zu den Knien mindestens 17 Grad C, in Kopfhöhe jedoch nicht über 20 Grad C erreicht werden. Sollen von Heizflächen hohe Raumwirkungsgrade erzielt werden, so muß die Raumluftzirkulation, welche durch Abkühlung der Raumlufte an den Außenwänden von oben nach unten entsteht, durch vom Heizkörper aufsteigende,

erwärmte Luft aufgehoben werden, weil sich dann weder kalte Luft auf den Fußboden noch heiße unter der Decke lagern kann. Heizkörper sollen deshalb da aufgestellt werden, wo kalte Luft entsteht, vor den Fenstern, in der Nähe von Türen usw. (BERNSTEIN, THOMAS).

Die Heizkörper müssen leicht regulierbar sein und dürfen nicht überhitzt werden. Dadurch wird eine zu große Wärmespeicherung vermieden und die Destillation von Staubpartikelchen verhütet. Letzteres tritt bereits ein, sobald die Temperatur der Heizkörper 70 Grad übersteigt. Die entstehenden Brennpunkte, Kohlenoxyd und Ammoniak, verursachen unangenehme Erscheinungen, wie Trockenheitsgefühl im Rachen, Brennen in den Augen, erschwertes Sprechen, Kopfschmerzen usw., die gewöhnlich nach Ansicht der Laien auf Trockenheit der Luft zurückgeführt werden. Diese Beschwerden zeigen sich besonders stark bei Verwendung von Heizkörpern mit rauher Oberfläche, weil diese schwerer staubfrei gehalten werden können.

Durch die Heizung kann auch die *austrocknende Wirkung der Luft* gesteigert und im Zusammenhang damit können die vorerwähnten Erscheinungen hervorgerufen werden. Allerdings wird die absolute Feuchtigkeit durch die Heizung an sich nicht herabgesetzt, wohl aber das Sättigungsdefizit und damit die austrocknende Wirkung, die zu der irrümlichen Auffassung führte, daß die Heizung die Luft austrockne. Da die Erhöhung des Sättigungsdefizits nur von der Erwärmung der Luft abhängt, ist die Art der Heizung selbstverständlich ohne jeden Einfluß. Nur falls mit der Heizung zwangsweise Ventilation verbunden ist (Luftheizung), ist eine etwas trockenere Luft zu erwarten, weil die im Raum selbst aufgenommene Feuchtigkeit abgeführt wird (REICHENBACH). Für die normale Zimmertemperatur von 18—20 Grad C ist eine relative Feuchtigkeit von etwa 40—50% am zuträglichsten; das entspricht einem Sättigungsdefizit von etwa 8—10 mm Quecksilber.

Bei sehr trockener Luft sollte man in geheizten Räumen *Befeuchtungs-vorrichtungen* anwenden. Es ist nicht zu leugnen, daß bei jeder Dauerheizung der Feuchtigkeitsgehalt der Luft etwas sinkt und zwar um so stärker, je geringer die jeweiligen Temperaturschwankungen während der Heizperioden sind, die allein die Häufigkeit des Luftwechsels und damit die Zuführung von Luft mit normalem oder höherem Feuchtigkeitsgehalt bedingen (MALMENDIER). Um einen genügenden Feuchtigkeitsgehalt der Luft zu erzielen, werden vielfach Wasserschalen auf den Ofen gestellt, bei Radiatorenheizung verwendet man meistens rote Tonbehälter, deren Poren aber bald verkalken, so daß sie ihren Zweck nur unvollkommen erfüllen; auch große Blechbehälter, die auf die Heizkörper gestellt werden, kommen zur Anwendung. Besser eignen sich als Luftfeuchter schmale Metallbehälter, welche zwischen die Rippen der Radiatoren eingehängt werden. Die Verdunstung, die 6—8 mal besser sein soll als bei den Tongefäßen, geschieht hier durch eine Löschpapiereinlage. Nach Untersuchung von BÜRGER'S und FLEISCHER erübrigen sich jedoch solche Luftbefeuchter auf Heizkörpern, weil sie eine nennenswerte Luftbefeuchtung nicht hervorrufen. Ihre Bedeutung für die Herabminderung der austrocknenden Wirkung der Heizung auf Möbel usw. ist jedoch nicht zu unterschätzen (HABS). R. FLÜGGE empfiehlt ihre Verwendung nur in mittels Dampf- oder Metallofenheizung erwärmten Räumen. Bei Beheizung von Räumen durch Kachelöfen oder zentrale Warmwasserheizung sind sie nicht unbedingt erforderlich.

Für die Beheizung der Kleinwohnungen stehen immer noch zwei Systeme einander gegenüber, die *Sammelheizung* und die *Einzelheizung*. Früher wurden die Kleinwohnungen ausschließlich mit Einzelheizungen versehen; erst neuerdings findet auch die Sammelheizungsanlage, Warmwasser- oder Dampfheizung, vielfach in Gestalt einer Gruppenfernheizungsanlage Anwendung. Für Kleinwohnungen hat besonders letztere ohne Zweifel Vorzüge aufzuweisen. Eine Wohnung mit Ofenheizung muß größer gebaut werden, als wenn sie Zentralheizung erhält, weil der Ofen mehr Raum beansprucht. Bei Berücksichtigung der heutigen Baupreise ergibt sich deswegen ein nicht unerheblicher Vorteil zugunsten der Zentralheizung. Auch ist letztere in hygienischer und wirtschaftlicher Hinsicht vorzuziehen (BERLIT, KUHBERG), weil Staubbelästigung, Kohlen- und Aschentransport fortfallen und die Kohlenvorratsräume für Abstellen der Fahrräder usw. verwandt werden können. Außerdem wird die Feuersgefahr verringert. Wo jedoch dauernd nur einzelne Räume erwärmt werden sollen, wird man Einzelheizungen vorziehen. In Frage kommen hierbei eiserne Öfen oder Kachelöfen. Von den ersteren sind die verschiedenen Arten von Mantelregulierfüllöfen wohl am zweckmäßigsten. Sie eignen sich dort am besten, wo ein schnelles Hochheizen erwünscht ist.

Die neuzeitliche *Kachelofenheizung* entspricht durchaus den hygienischen Anforderungen (BÜRGERS, SCHOLTZ), sie bewirkt eine gleichmäßige, milde Erwärmung ohne belästigende Strahlung. Weiter sorgt sie für selbsttätige Zimmerventilation. Außerdem verhüten die leicht zu reinigenden, glasierten und wenig gegliederten Heizflächen Staubsengung und übermäßig trockene Luft. Die Einzelöfen, auch die Kachelöfen, erfordern jedoch zu ihrer Bedienung mehr Zeit und Arbeitsaufwand. Dem Rechnung tragend, wurde in neuerer Zeit eine *Kachelofen-Mehrzimmerheizung* mit einer Feuerstelle geschaffen (SEIBERL). Sie hat vor den andern Mehrzimmerheizungen den Vorteil, daß ein Einfrieren und Zerplatzen der Leitungsrohre ausgeschlossen ist; ferner können bei ihr alle Brennstoffe verwandt werden. Zudem sind nach Feststellungen von SCHULZ die Betriebskosten wesentlich geringer als bei der Warmwasseretagenheizung, Niederdruckdampfheizung, Warmwasserzentralheizung, bzw. Heizung mittels Gaswarmluftöfen und elektrischen Radiophoren. Die Kachelofenheizung erweist sich also bei weitem als billigster Wärmespender.

Wenn Zentralheizungen früher in Kleinwohnungen seltener verwandt wurden, so war dies dadurch begründet, daß der Wärmeverbrauch der einzelnen Wohnungen nur annähernd errechnet werden konnte; die für die Heizung geforderten Pauschalgebühren waren zudem meist höher als die Kosten einer Einzelheizung. Neuerdings hat man jedoch Wärmezähler konstruiert, welche wie die Gasuhr oder der Elektrizitätszähler die verbrauchten Dampf- und Warmwassermengen registrieren, so daß die Heizkosten ganz nach dem individuellen Verbrauch berechnet werden können (WITTFELD, K. SCHMIDT, ROOSE, SANDVOSS u. a.).

Als Zentralheizungen kommen für Kleinwohnungen in erster Linie die Warmwasserheizung und bei Gruppenheizungen Niederdruckdampfheizungen in Frage. Heißwasser- und Hochdruckdampfheizungen sind, weil sie mancherlei Gefahren bieten, in Wohnhäusern möglichst zu vermeiden. Auch die Luftheizung kommt weniger in Frage, weil sie sich mehr für Räume eignet, die öfters gelüftet werden müssen; auch läßt eine solche sich schwerer regulieren und

bei starkem Windanfall wird die Erwärmung der Räume erschwert. Die größten Vorzüge hat unbedingt die Warmwasserheizung aufzuweisen (SCHACHNER). Mit ihr erzielt man am besten eine gleichmäßige Raumtemperatur bei einfacher Bedienung. Außerdem fallen bei ihr die eingangs erwähnten unangenehmen Begleiterscheinungen hinsichtlich der Luftverschlechterung durch Staubdestillation fort. Wenn auch ihre Anlagekosten größer sind, so ist sie in der Unterhaltung doch billiger als die andern Zentralheizungsarten. Als Heizmaterial kommen Hüttenkoks oder Gaskoks in Anwendung. Einzelne Kessel sind für Braunkohlenbrikettfeuerung eingerichtet, neuerdings wird auch Ölfeuerung empfohlen (JAYLE, KÖRTING, HÄNEL). Letztere ist in Amerika bereits sehr verbreitet. In Deutschland befanden sich im letzten Jahre unter 100 000 ausgeführten Heizungsanlagen nur 200 mit Ölfeuerung; in Amerika dagegen unter 1,5 Millionen etwa 500 000. Selbst in Holland ist der Prozentsatz größer als in Deutschland (WILKE).

In größeren Bauten (Siedlungen usw.) ist die Schwerkraftwarmwasserheizung für den Wasserumlauf nicht ausreichend; hier muß die *Pumpenwarmwasserheizung* angewandt werden. Sie ist eine Schnellstrom- oder Schnellumlauf-warmwasserheizung, bei der durch Zentrifugalpumpen mit elektrischem oder Dampfturbinenantrieb ein schneller Wasserumlauf erzielt wird (WIERZ, MARX).

Die Warmwasserheizung ist nach ARNOLD billiger als die Warmwasser-etagenheizung und die Heizung mit Einzelöfen ohne Dauerbrand. Sie wird vielfach als Stockwerkszentralheizung oder „*Einzelwohnungszentralheizung*“ (MARX) ausgebildet mit Kesselöfen und Heizkörpern in jedem Stockwerk. Eine solche kommt jedoch nur für Kleinwohnungen von mindestens 3 Zimmern und Küche in Frage, falls sie eine Entlastung für die Hausfrau bieten soll (K. SCHMIDT). Auch mit Gas gefeuerte Kessel können sehr empfohlen werden (KÖRTING). Bei der Stockwerkszentralheizung ist der Mieter unabhängig von dem guten Willen des Heizers und des Hauswirts (LINGER).

Erwähnt sei noch, daß die Vor- und Rücklaufleitungen nicht in die Außenwände, namentlich der Schlagwetterseite gelegt werden dürfen. Vielmehr empfiehlt sich ihre Unterbringung in den Mittelwänden, wo sie der Frosteinwirkung weniger ausgesetzt sind.

Die *Niederdruckdampfheizung* eignet sich besonders in Räumen, die schnell erwärmt werden sollen und nur vorübergehend gebraucht werden; sie führt leicht zur Überwärmung der Räume. Auch wird öfters beobachtet, daß Dampf in die Kondensatleitung eindringt, ein Vorgang, der sich durch heftiges Klopfen in den Rohren unangenehm bemerkbar macht. Kondenstöpfe oder Regulier-ventile wirken dem im allgemeinen entgegen.

Die Heizungsanlage der Zukunft dürfte die *Gruppenheizung* sein, die von einer zentralen Stelle aus ganze Häusergruppen oder Häuserblocks mit Wärme versorgt, oder auch die *Fernheizung*, die sich der Abwärme industrieller Werke, insbesondere der Elektrizitätszentralen bedient und ganze Städte mit Wärme versorgt (K. MEIER).

Unser Staats- und Wirtschaftsleben steht seit dem Kriege unter dem Zwange der Rationalisierung und Zentralisierung aller Kräfte. Man hat heute erkannt, daß es vom wirtschaftlichen Standpunkt aus viel günstiger ist, Elektrizität in großen Kraftwerken dort billig zu erzeugen, wo die Energie in Form von Kohle oder Wasser vorhanden ist; ähnliche Wege geht man zur Gewinnung

von Gas. So dürfte es nicht allzu lange dauern, daß man auch die Wärme da gewinnt, wo sie billig erzeugt werden kann. Fernheizungen bestehen bereits in Hamburg, Bremen, Kiel, Leipzig, Charlottenburg, Hannover, Berlin, Dresden und in anderen Städten.

Nach BARKER soll sich aus ökonomischen Gründen die Fernheizung nicht empfehlen. Eine solche Anlage erfordere wöchentlich so große Ausgaben, daß eine auf Arbeitsverdienst angewiesene Familie diese nicht immer aufbringen könne. In Amerika hätten derartige Heizwerke daher ihren Betrieb wieder einstellen müssen. Rentierlicher könnten kleinere zentrale Warmwasserversorgungsanlagen für 6—12 Häuser arbeiten. MEIER gibt dem Versagen der Fernheizung in Amerika der oft mangelhaften Ausführung der Anlagen einen Teil der Schuld. Sicherlich wird durch die Fernheizung ein besserer baulicher Wärmeschutz erzielt, außerdem ist sie viel sparsamer als die Ofenheizung. Weiter erlaubt sie die wirtschaftlichste Verwendung der Kohle und vermindert die Rauchplage und Beeinträchtigung des Tageslichtes (COHEA); auch vom gesundheitlichen Standpunkt aus ist die Fernheizung daher durchaus anzustreben (GÖRING).

Nach BARLACH soll sich in Häuserblocks bis zu hundert Wohnungen für Kleinwohnungen im allgemeinen die Beheizung durch Einzelöfen oder Stockwerksheizungen am günstigsten stellen. Bei 200 Wohnungen ist ein wesentlicher Unterschied nicht mehr vorhanden. Von da ab nimmt die Wirtschaftlichkeit der Pumpenheizung ständig zu; sie stellt für Großanlagen entschieden die wirtschaftlichste Heizungsart dar.

Eine weitere Aufgabe der Zukunft ist die *allgemeine Warmwasserversorgung* in den Städten. Sie kann mit den Zentralheizungsanlagen verbunden werden und überflüssige Wärmemengen können von Elektrizitätswerken auf diese Art der Allgemeinheit zur Verfügung gestellt werden. Man muß im Durchschnitt mit einem Tagesbedarf je Wohnung 40—50 Liter Wasser von 65 Grad C bei zwei Zapfstellen (Küche, Bad) oder 70—80 Liter Wasser von 65 Grad C bei drei Zapfstellen (Küche, Bad, Waschtisch) rechnen (HEEBKE).

Für die *Heizkörper* ist die Form des Radiators die beste. Schmiedeeiserne Rippenrohre haben gegenüber den Gußrohren den Vorzug, daß sie frei von Bruchgefahr sind, ein geringeres Gewicht haben und die Wärme gut übertragen (K. MEIER). In neuerer Zeit werden solche aus glattem Stahlblech vielfach vorgezogen. Die früher viel verwandten eisernen Heizkörperverkleidungen mit gelochten Blechen sind abzulehnen, weil sie die Wärmestrahlung behindern und Staub ablagern. Zur Berechnung des Wärmebedarfs von Gebäuden und für Kessel- und Heizkörpergrößen an Heizungsanlagen dienen die Regeln von E. SCHMIDT, bearbeitet im Auftrage der Zentralheizungs-Industrie E. V.

Jedes Anwesen, insbesondere aber die großen Mietshäuser sollten auch mit *Feuerlöscheinrichtungen* versehen werden. In Anwendung kommen chemische Naß- und Trockenfeuerlöschapparate und moderne Feuerlöschanlagen im Anschluß an die Wasserleitung, die am besten in unmittelbarer Nähe von Eingängen, bzw. auf Treppenabsätzen angebracht werden (SCHULTZENSTEIN, RUHSTRAT u. a.).

In neuerer Zeit wird die *Gasheizung* sehr propagiert. Ohne Zweifel hat sie mancherlei hygienische Vorzüge. Sie ist stets betriebsbereit und erwärmt innerhalb kürzester Zeit den Raum. Außerdem fallen fort: Belästigungen durch Rauch, Ruß, Staub, Asche (STRACHE), weiterhin auch die Förderkosten und der Lagerraum für Brennstoffe, die höhere Flammentemperatur usw. (GOODENOUGH).

Allerdings besitzt sie den Nachteil einer sehr hohen Heizflächentemperatur, ferner den der ungleichmäßigen Wärmeverteilung bei raschem Anheizen, der

Abhängigkeit vom Rauchabzugsrohr bei der Wahl des Platzes für den Gasofen (VOCHE, STRACHE und VOCHE). Neuere Konstruktionen haben nicht mehr die hohen Oberflächentemperaturen. Auch ist der „*Raumheizungswirkungsgrad*“ (BRABBÉE), d. h. das Verhältnis der in Kniehöhe zur insgesamt abgegebenen Wärmemenge, recht günstig. Weiter gestattet die Gasheizung die vorwiegende Wärmestrahlung nach den unteren Zonen hin, wodurch eine behaglichere Erwärmung erzielt wird (BUNGE).

In den letzten Jahren mehren sich auch die Anzeigen, daß Zentralheizungen mit Gasfeuerung betrieben werden (BALKE, BAESSLER); eine solche dürfte jedoch nur dort größere Anwendung finden, wo ihre Wirtschaftlichkeit gewährleistet ist, für Kleinwohnungen muß sie aus hygienischen Gründen abgelehnt werden. Unerläßlich ist bei der Gasheizung, daß die Verbrennungsgase schnell und einwandfrei aus dem Raume abgeleitet werden (KOBBERT, SPALECK), weil andernfalls schwere gesundheitliche Schädigungen hervorgerufen werden können. Die Verwendung von Gasheizsonnen erscheint nicht unbedenklich (BLENZ). Gegen die allgemeine Verwendung von Gasöfen spricht außer den zu beachtenden Vorsichtsmaßregeln auch der noch zu hohe Gaspreis. Das gleiche gilt für die *elektrische Heizung*. Diese hat allerdings den Vorzug, daß sie vom Schornstein unabhängig und feuersicherer ist. Als Nachteile sind weiter zu nennen die hohen Oberflächentemperaturen und die beschränkte Regulierbarkeit. Die Anlage einer *Fußbodenheizung*, die die hygienischen Forderungen, daß die Heizung möglichst nahe dem Fußboden sein und eine möglichst große Oberfläche haben soll, dürfte wohl, wie überhaupt die Elektrizität als Wohnungsheizung (SANDBERG), nur in Gegenden in Frage kommen, wo Elektrizität außergewöhnlich billig zur Verfügung steht (HUGENTOBLER).

WIEDEMANN schlägt vor, die während der Nacht bei billigem Strom erzeugte Wärme in Öfen nach dem Prinzip des Kachelofens oder in Wasserkesseln bei Warmwasser- und Dampfheizungen zu speichern.

b) Trinkwasserversorgung.

Gutes und einwandfreies Wasser wird den Kleinwohnungen in den Städten und in größeren Gemeinden von zentralen Wasserversorgungsanlagen aus zugeführt. Auf dem Lande und in einzelnen Siedlungen ist man aber meist noch auf Brunnen angewiesen. Vielfach müssen diese jedoch in hygienischer Beziehung beanstandet werden, weil sie gegen Oberflächenwasser und unreinigende seitliche unterirdische Zuflüsse nicht genügend geschützt sind. Bei der Anlage neuer Brunnen sollte daher stets eine bakteriologische und chemische Untersuchung des Wassers und eine Lokalinspektion durch einen Sachverständigen vorgenommen werden.

Als Hausleitungsrohre dienen am besten solche aus feuerverzinktem Schmiedeeisen. Gußeisen ist zu spröde, es springt deshalb leichter. Blei läßt eine Formveränderung der Rohre zu, außerdem kann es Bleiintoxikationen herbeiführen, falls es für Rohrleitungen, die weiches oder freie Säure enthaltendes Trinkwasser zuleiten, verwandt wird. Mehr zu empfehlen sind die neuerdings auf den Markt gebrachten Bleirohre mit innerer Zinnauskleidung.

c) Abwasserbeseitigung.

Ein sehr wichtiges Kapitel der Hygiene der Kleinwohnung ist die Beseitigung der Abwässer. Seit Einführung der Wasserleitung ist der Wasserverbrauch in

den einzelnen Haushaltungen stark in die Höhe gegangen. Die Abwässer (Tages-, Hausküchen- und Abortabwässer) müssen in einwandfreier Weise wieder beseitigt werden. Größere Orte besitzen fast überall eine Ortsentwässerung (Kanalisation) meist mit zentraler Kläranlage. In neu erschlossenen Wohngebieten und in ländlichen Bezirken ist jedoch vielfach noch nicht für eine einwandfreie Abwasserbeseitigung gesorgt und deren Anlage auch bei der heutigen wirtschaftlichen Not der Gemeinden wohl nicht so bald zu erwarten. Wo bei neu erstellten Häusergruppen, Siedlungen usw. die allgemeine Ortsentwässerung zur Zeit nicht durchführbar ist, sollte man doch Einzelklärgruben oder Hausklärgruben schaffen. Früher fanden vorwiegend die mehrkammerigen Faulkammern, bzw. einfache Schling- oder Sickergruben Anwendung. Heute bedient man sich fast ausschließlich der Frischwasserklärverfahren, bei denen das in die Kläranlage eingeleitete frische, noch sauerstoffhaltige Abwasser in möglichst ebenso frischem, nicht fauligem Zustande mechanisch geklärt, nach schneller Trennung von Schmutz und Wasser abgeleitet wird. Beide Verfahren haben ihre Berechtigung. Es ist Aufgabe des Abwasserfachmannes zu entscheiden, welche Art von Anlagen aus klärtechnischen, wirtschaftlichen und hygienischen Gründen jeweils die zweckmäßigste ist (MOHR).

Die Art der Beseitigung der Abwässer durch Klärgruben ist auch von der Beschaffenheit des Vorfluters abhängig. Ist die Wasserführung des Vorfluters oder seine selbstreinigende Kraft nur gering, so kommt die Unschädlichmachung der gelösten fäulnisfähigen Substanzen durch die Anwendung des sog. biologischen Verfahrens in Frage. Bei geeignetem Untergrund (grober Kiesboden, grobes Geröll, Schutt) ist auch die Untergrundversickerung, bzw. -Verrieselung und die Verrieselung anwendbar. Bei größerem Abwasseranfall empfehlen sich Kläranlagen mit biologischer Nachreinigung nach dem Verfahren mit belebtem Schlamm (Oms-, Emscher-, Kremerbrunnen).

Unter keinen Umständen sollte jedoch gestattet werden, Abwässer ungeklärt in einen Vorfluter abzuleiten, der die eingeführten Stoffe nicht verarbeiten kann. Der Kampf um die Reinhaltung unserer Gewässer wurde in den letzten Jahren schärfer denn je geführt. Leider ist aber bereits ein großer Teil der deutschen Gewässer stark verunreinigt; es dürfte noch eines jahrzehntelangen Kampfes bedürfen, bis die Forderung der Hygieniker erfüllt ist, „daß die Flüsse für den gemeinen Gebrauch wieder hergestellt werden. Ihr Wasser soll so rein sein, daß Fische aller Art, insbesondere der Lachs, darin leben können, daß die Bevölkerung mit Genuß an den Ufern spazieren geht, auf dem Wasser Kahnfahrten unternimmt und im Sommer darin badet (KUHŃ)“.

d) Das Hausmüll und seine Beseitigung.

Das Hausmüll, bestehend aus Fleisch-, Gemüse-, Fruchtabfällen, Porzellantrümmern usw., wird meist in der Küche in Eimern gesammelt. In den größeren Städten ist die Abfuhr heute einwandfrei geregelt. In kleineren Städten dagegen werden die Mülleimer in Müllgruben ausgeleert, die sich auf dem Hofe oder in den Gärten befinden und die oft die ganze Umgebung verpesten. Mülleimer, bzw. Kästen sollten daher grundsätzlich mit einem dicht schließenden Deckel versehen sein; auch sollte verhindert werden, daß Hunde, Katzen, Ratten usw. den Inhalt durchwühlen oder verschleppen. Ferner sollte der Eimer nicht

in der Küche, sondern im Hof aufbewahrt werden. Seine Entleerung ist, falls irgend möglich, täglich vorzunehmen (DUNBAR).

Die Mülltrichteranlagen („Müllschlucker“) in der Küche sind nicht zu empfehlen, weil ihre Deckel meistens nicht dicht abschließen und deshalb die Luft in der Küche verunreinigen, auch lassen sie sich schwer sauberhalten und können sich leicht verstopfen (THIESING).

13. Hausungeziefer und Wohnungsschädlinge.

Die Gesundheitspflege erfordert den Kampf gegen das Hausungeziefer, weil, abgesehen von Krankheitsübertragungen, die Ruhe des Menschen insbesondere nachts gestört und dadurch eine hinreichende Erholung beeinträchtigt werden kann. Als Krankheitsüberträger kommen in Frage: Läuse, namentlich Kleiderläuse, für Fleckfieber, Wanzen und Flöhe für Typhus, Cholera und Rückfallfieber, Rattenflöhe für Pest, Schwaben, Russen und Käfer für Typhus, Ruhr und Cholera, Hausfliegen können die Erreger der Tuberkulose, der Ruhr, des Typhus, der Cholera usw. verschleppen. Stechfliegen können Milzbrand und andere infektiöse Krankheiten hervorrufen.

Von den Wohnungsschädlingen sind zunächst die tierischen Wesen zu nennen; Mäuse, Ratten können Krankheiten (Milzbrand, Typhus, Paratyphus, wahrscheinlich auch WEILSche Krankheit usw.) übertragen. Ferner können sie das Haus weitgehend zerstören und bei Holz- und Fachwerkbauten sogar Einsturzgefahr hervorrufen. Das gleiche können die Klopfkäfer (Anobien), die Bohrkäfer (Hyloteren) und die Bockkäfer, insbesondere der Hausbock (*Hylotrupes bajulus*), bewirken.

Der Kampf gegen die Wohnungsschädlinge muß schon bei der Errichtung der Häuser einsetzen, indem nur guter, fester Mörtel verwandt wird und Fugen bei Dielen und Scheuerleisten möglichst vermieden werden. Ferner müssen die Rohrleitungen gegen das Eindringen der Schädlinge abgedichtet sein.

Die sichere Vernichtung der Schädlinge ist nur dann erfolgversprechend, wenn sie durch einen geschulten Desinfektor, bzw. Kammerjäger vorgenommen wird. Man verfügt heute über eine große Anzahl sicher wirkender Mittel, die jedoch nur bei sachgemäßer Anwendung durchgreifenden Erfolg versprechen. Von den pflanzlichen Wohnungsschädlingen sind zunächst die Schimmelpilze (vorwiegend *Penizillium*) zu nennen, die sich in feuchten Wohnungen an den Wänden, Tapeten, auf Kleidungsstücken usw. ansiedeln und eine moderige, dumpfe Beschaffenheit der Raumluft bewirken können.

Noch weit bedenklicher sind der Hausschwamm (*Merulius lacrimans domesticus* und *Merulius silvester*), der Porenschwamm (*Polyporus vaporarius*), der als Erreger der sog. Trockenfäule gilt, und der Keller- oder Warzenschwamm (*Coniophora cerebella*). Letzterer siedelt sich, wie die Blätterschwammarten (*Lenzites*), bereits auf gesundem Holz in feuchten, geschlossenen Räumen an, bewirkt häufig die „Vorerkrankung“ des Holzes und bereitet so den Boden für die Wucherung der vorgenannten Arten nach dem Einbau vor (FALCK, LIESE und WEIGMANN, MÖRS DORF u. a.).

Eine gesundheitschädigende Wirkung auf den Menschen übt der Hausschwamm selbst nicht aus (GOTSCHLICH); er zeigt aber an, daß der Raum, in dem er wächst, feucht ist; dadurch können starke Belästigungen hervorgerufen werden.

Zur Fernhaltung des Hausschwammes sollten die Dielen möglichst erst dann gelegt werden, wenn der Wassergehalt des Mauerwerks unter 8% gesunken ist, ferner sollte nur lufttrockenes Holz verwandt werden. Die Zwischenböden müssen mit trockenem Material angefüllt werden. Die der Feuchtigkeit ausgesetzten Holzteile sind mit pilztötenden Mitteln zu behandeln (s. Abschnitt Wohnungsfeuchtigkeit). Balkenköpfe sollten nicht eingemauert, sondern mit trockenen Steinen umgeben sein. Der Baugrund muß gut entwässert, die Mauern gegen aufsteigende Feuchtigkeit und Schlagregen geschützt sein¹.

Ferner sollten alle Wohnhäuser tunlichst so geplant und gebaut werden, daß Licht und Luft in sämtlichen Räumen ihre keim- und sporentötende Wirkung ausüben können, denn beide sind die größten Feinde aller Schwammarten und stellen das beste Präventivmittel gegen derartige Holzkrankheiten dar.

II. Die Entwicklung der Kleinwohnung auf dem Lande.

Im steten Wechsel der Zeiten blieb die ländliche Bauweise bis ins vorige Jahrhundert hinein den alten Überlieferungen treu. Wie das Leben des Landwirts nur wenig Abwechslung bietet und sich meist in herkömmlichen Bahnen bewegt, so sind auch die älteren Gebäude, die er bewohnt, in althergebrachtem Stile gebaut. Einem Bauern verflossener Jahrhunderte wäre es unmöglich gewesen, geschmacklose Wohn-, bzw. Anbauten auf seinem Boden zu erstellen, wie es in den letzten Jahrzehnten leider fast überall geschah (BÖSE). Vor allem sind es die städtenahen Dörfer, bei denen sich die Bauart in ungünstigem Sinne entwickelt hat. Je weiter ein Dorf von einem „Kulturzentrum“ entfernt ist, bzw. je näher es der Natur ist, desto unverdorbener ist die Gestaltung seiner Bauten, seiner Straßen, seines Ortsbildes, desto mehr hat es sich Tradition bewahrt, ist natürlich geliebt in Form und Konstruktion (L. FR. SCHMITT).

Die Mehrzahl unserer Dörfer zeigt heute ein recht betrübliches Bild. Die einzelnen Neubauten sind ganz nach Gutdünken der Erbauer nebeneinander gestellt ohne Rücksicht darauf, ob der Bau zum ortsüblichen Baustil der Straße oder der Gegend paßte oder nicht. Auch auf die Größe und Stellung der Häuser und die Ausbildung des Daches wurde meist keine Rücksicht genommen. So wurde vielerorts das Dorf verschandelt. Um diese Mißstände abzustellen, ist daher dringend zu fordern, daß einheitliche, planvolle Bebauung, sachgemäße Beratung und vor allem Bauzonennordnungen auch auf dem Lande Anwendung finden. Für die Erhaltung einer gesunden ländlichen Siedlungsform sind ferner baupolizeiliche Bestimmungen über das Verhältnis von Größe der Wohnfläche zur Freifläche heute notwendig, falls sich nicht hygienische Mißstände, wie sie bereits mancherorts vorhanden sind, herausstellen sollen (SOLINUS). Es dürfte jetzt an der Zeit sein, daß sich die Bauleute und Gesetzgeber eingehender mit der landwirtschaftlichen Bauweise befassen.

Die Wohnungsverhältnisse, namentlich in bezug auf Raumgröße, Ausstattung und Wohndichte sind auf dem Lande in der Regel nicht besser als in der Stadt (DURST). Viele hygienische Einrichtungen waren und sind auch heute noch bedeutend primitiver. Man denke beispielsweise nur an die Wasserversorgung, Kanalisation und ähnliche Einrichtungen. Wenn diese Dinge auf dem Lande auch nicht eine so große Rolle spielen wie in der Stadt, weil der Landarbeiter

¹ Merkbl. d. Innungsverb. Deutsch. Baugewerksmeister 1926, Berlin W 9, Lukstr. 32.

und seine Familie während eines großen Teils des Jahres sich im Freien aufhalten, so bilden doch gerade die Schlafräume oft genug Brutstätten schlimmster Art für Infektionserreger. Meist sind die Kammern niedrig und schlecht lüftbar. Das Mauerwerk — Fachwerk — ist vielfach zu dünn, ohne Isolierschicht und daher feucht, so daß Schimmelpilze sich ansiedeln, Kleidungsstücke, Betten usw. feucht werden. Daraus ergeben sich oft arge hygienische Mißstände, die die Gesundheit des Landbewohners trotz des Aufenthaltes in frischer Luft und in der Sonne während des größten Teils des Jahres stark beeinflussen können. Auf diese Weise dürfte auch das in manchen ländlichen Bezirken gehäufte Auftreten von Tuberkulose zu erklären sein. Daß auch bei den alten Bauernhäusern hygienische Einrichtungen anzubringen sind, beweisen zahlreiche innere Umbauten, wenn z. B. ein städtischer Käufer das Besitztum bezog, oder wenn aus Geschäftsrücksichten (Fremdenverkehr) hygienische Verbesserungen vorgenommen wurden (W. MAY). Über die Forderungen, die bei der Planung eines Gehöftes zu beachten sind, siehe VOLKMANN, Landwirtschaftliche Bauweisen.

III. Die Entwicklung der Kleinwohnung im Auslande.

a) Österreich.

In den österreichischen Städten überwiegen weitaus die veralteten Wohnhäuser, namentlich für die minderbemittelte Bevölkerung. Auch die Wohnungszahl ist in vielen Orten geringer als das Mindesterfordernis, 3% an leer stehenden Wohnungen. In Wien standen 1914 1,4% Wohnungen frei, darunter nur 0,89% Kleinwohnungen.

Die große Wohnungsnot der Nachkriegszeit, die durch das Erliegen des privaten Wohnungsneubaus noch gefördert wurde, veranlaßte die Städte, Grund und Boden für Wohnungszwecke nutzbar zu machen. Aber alle Maßnahmen zur Förderung der Wohnbautätigkeit durch Unternehmer und gemeinnützige Baugenossenschaften stoßen in Österreich auf große Schwierigkeiten. Geraus so wie in Deutschland kann die minderbemittelte Bevölkerung die Kosten für den Ankauf der Wohnung oder für die Miete neu erstellter Wohnungen nicht aufbringen. Nur Wien befindet sich in einer wesentlich günstigeren Lage. Auf dem Wege der Zwangswirtschaft hat die Gemeinde Wien große Fortschritte bei der Bekämpfung der Wohnungsnot zu verzeichnen. Bemerkenswert ist hierbei die Erstellung von drei-, fünf-, seltener auch noch von mehrstöckigen Häusern, mit außerordentlich vielen kleinen Wohnungen, in einem Umfange, wie wir dies in Deutschland nicht kennen. Die Mehrzahl der Wohnungen, etwa 70%, besteht nur aus Wohnküche und Zimmer oder aus Wohnküche, Zimmer und Kabinett, also aus Wohnungen, die wir in Deutschland als „Kleinstwohnungen“ bezeichnen (ELKART) und die wir vom hygienischen Standpunkt aus bekämpfen müssen. Obwohl GROTTE gleichfalls der Ansicht ist, daß derartige Kleinwohnungen nicht als vorbildlich für unsere reichsdeutschen Verhältnisse angesehen werden können, so glaubt er doch, aus ihnen angesichts der neuerdings bei uns erstrebten einheitlichen Wohntypen einige Anregung entlehnen zu können.

Die meisten Häuser umschließen große Höfe mit gärtnerischer Ausgestaltung und Spielplätzen für Kinder. Vielfach sind Kindergärten, Turn-, Lese- und Vortragssäle, Planschbecken usw., vor allem auch Badeanlagen vorgesehen.

In den großen Wohnhöfen über 300 Wohnungen hat man maschinell ausgestattete Wäschereien ausgebaut (MUSIL). Erst in den letzten Jahren ist man, besonders in den Wiener Außenbezirken, anlehnend an deutsche Vorbilder, zur Errichtung von zweigeschossigen, meist für zwei Familien bestimmten, freistehenden Wohnhäusern, die landhausartigen Charakter zeigen, übergegangen. Auch in anderen Städten Österreichs wurden vielfach Flachbauten, meistens Riegelbauten und Blockhäuser, gebaut.

b) Holland.

Der heutige Stand der Wohnungsfrage in Holland unterscheidet sich im wesentlichen nicht von dem der Vorkriegszeit. Es fehlte nur an Wohnungen für die niedrigsten Klassen der Bevölkerung, besonders an den Hafenplätzen, wo sich für die Bewältigung der Aufgaben der Kriegsindustrie viele Arbeiter ansammelten, die später nicht abströmten, weil keine andere Arbeitsmöglichkeit vorhanden war (SIELKEN). In Holland besteht schon seit dem Jahre 1901 für jede Gemeinde eine Bauordnung, die in sozialer, technischer, hygienischer und juristischer Hinsicht wertvolle Gesichtspunkte enthält und den Bau vieler und guter Häuser bedingt.

Im allgemeinen überwiegt das Einfamilienhaus. Mehrstöckige Häuser sind in Amsterdam, Rotterdam, Nymwegen, Groningen und anderen Großstädten stärker vertreten. Mietskasernen nach deutschem Muster sind gänzlich unbekannt.

In der Nachkriegszeit haben sich von den zahlreichen neueren Bauweisen nur wenige als brauchbar erwiesen. Vor allem waren es Betonsysteme, wobei der Beton als Steine, Platten oder als Gußbeton verarbeitet wurde. Bei der Bevölkerung ist diese Bauweise jedoch nicht beliebt. Der Backsteinbau wird vorgezogen (DE JONGE VAN ELLEMEET). Vor allem gibt der Klinker dem ganzen Lande ein charakteristisches Gepräge. Verputz ist nur in schwachem Umfange vertreten. Flache und steile Dächer für gleiche Gebäudegattungen und für die verschiedensten Gebäudearten wechseln miteinander ab. Nicht selten werden auch noch Strohdächer und Blockhauskonstruktionen beobachtet (WATTJES).

Als Mindestraumgröße für das Einfamilienhaus gelten nach den 1927 veröffentlichten Bedingungen für Wohnungsbau mit Staatshilfe für

- a) innere Grundfläche 24 qm
- b) einen Vorflur 1,25 qm
- c) ein Wohnzimmer 15 qm bei 3,30 m Breite
- d) ein Schlafzimmer 7 qm bei 2 m Breite.

Sonstige Schlafkammern sollen wenigstens 4 qm haben und 1,90 m breit sein.

Diese Maße entsprechen im allgemeinen den holländischen Wohnsitten. Sie sind jedoch außerordentlich knapp bemessen und für unsere deutschen Verhältnisse, als den einfachsten hygienischen Anforderungen nicht entsprechend, ungeeignet. Baderäume kommen zudem in Arbeiterwohnungen bis jetzt höchst selten vor. Auch die Küche ist meist sehr klein. Wohnküchen werden in den Städten nur selten angetroffen. Treppenhäuser und Aborte entbehren vielfach unmittelbarer Licht- und Luftzuführung. Auch der konstruktive Aufbau der Wohnhäuser, besonders bei den in letzter Zeit erstellten Reihenhäusern, ist nach unseren Begriffen als recht primitiv zu bezeichnen. Unterkellerungen fehlen wegen des hohen Grundwasserstandes in den Niederungsgegenden gänzlich, die

Geschoßdecken besitzen meist keine (Einschub)-Zwischendecken, die Außenwände gehen selten über eine Stärke von 22—25 cm hinaus. Auch die der besseren Wärmehaltung wegen in diese eingeschalteten Lufthohlräume sind meist so gering bemessen, 4—6 cm, daß ihre isolierende Wirkung fraglich erscheint. Auch die sanitäre Installation und Ausstattung hat im allgemeinen im Vergleich zu deutschen Einrichtungen einen denkbar einfachen Charakter.

c) Schweiz.

Der Stand des Wohnungsmarktes war in der Schweiz bei Kriegsausbruch, dank der lebhaften Bautätigkeit, die im Jahre 1910 eingesetzt hatte, nicht ungünstig. Der vorherrschende Wohnungstyp in den Schweizer Städten war die Dreizimmerwohnung; die Einzimmerwohnung wurde seltener angetroffen.

Der Weltkrieg ging auch nicht spurlos an der Schweiz vorüber. Bis zum Jahre 1923 war trotz der Finanzbeihilfe des Bundes, der Kantone und der Gemeinden die Wohnungsnot groß. Heute ist die Wohnungsnot in der Schweiz behoben. In Bern war sie es bereits 1925, in Basel 1927. Die Wohnungszwangswirtschaft wurde schon 1926 aufgehoben.

Die Normalisierung der Bauteile und die Typisierung der Grundrisse wurde im Interesse der Verminderung der Baukosten nur zeitweise (in der Zeit der größten Teuerung) mit gutem Erfolge durchgeführt. Besonders beim Kleinwohnungsbau kamen die verschiedensten Typen in Anwendung.

So wurden z. B. für die minderbemittelte Bevölkerung zweigeschossige Einfamilienhäuser (Wohnkolonie „Utohof“ in Zürich) gebaut. Die Hausgrundfläche betrug 45 qm, die des Gartens 165 qm. Für jedes Haus wurde eine Wohnküche, 3 Zimmer, dazu Abort, Estrich und Keller vorgesehen. Die Gesamtgrundfläche der Wohnräume und der Küche beträgt 65 qm, die lichte Höhe der Wohnräume 2,3 m, statt der gesetzlich geforderten 2,5 m. Zu 2—3 zusammengebauten Häusern gehört eine Waschküche mit Badegelegenheit. Die Umfassungswände sind in Backstein, 25 cm stark, ausgeführt.

Ein anderer Typ kam bei der Siedlung „Erismannhof“ in Zürich zur Durchführung. Es handelt sich hier um fünfgeschossige Doppelhäuser. Die Grundfläche der Wohnräume, einschließlich Küche, beträgt bei der Zweizimmerwohnung 46 qm, bei der Dreizimmerwohnung 56 qm, bei der Vierzimmerwohnung 76 qm. Bei den Grundrissen der verschiedenen Wohnungstypen ist die Installation zentral angeordnet. Vom Korridor aus sind Wohnzimmer, Küche und Wasserklosett direkt, die Schlafzimmer nur durch das Wohnzimmer erreichbar. Diese Anordnung ist möglich, weil in städtischen Häusern die Untervermietung nicht gestattet ist. Wohnzimmer und Küche liegen nebeneinander. Wände und Decken in den Zimmern sind mit Brettern getäfelt. Die Außenmauern sind in Backstein ausgeführt, die Außenseiten verputzt und mit Kalkfarbe gestrichen (KLÖTTI).

Neurdings, im Jahre 1929, hat man in Verbindung mit einer Fachausstellung in Basel durch Schaffung der Siedlung „Eglise“ den Versuch gemacht, in Anlehnung an deutsche Vorbilder das Problem der neuzeitlichen Ausbildung von Kleinwohnungen zu lösen. Bei dieser wechseln Reihenhäuser, Laubenganghäuser mit mehrgeschossigen Bauten ab, die meist zwei- bis dreizimmerige Wohnungen mit Wohnküche und Bad enthalten. Die Anordnung und Größe

der Räume entsprechen nicht immer den hygienisch wünschenswerten Anforderungen, beispielsweise liegen die Aborte bei einer Anzahl von Wohnungen ohne direkte Belüftung und Belichtung im Treppenhaus vor den Schlafräumen, ferner führen Treppen von der Küche aus zu den Schlafräumen und anderes mehr.

d) Belgien.

Vor dem Kriege war der Zustand der Wohnungen bei der minderbemittelten belgischen Bevölkerung sehr schlecht. Der Massenbau wurde nur als Reihenbau durchgeführt. Gartensiedlungen waren unbekannt. Nach dem Kriege wuchs wie in Deutschland und in anderen Staaten die Zahl der Familien gewaltig, zudem stiegen die Lebensansprüche der Arbeiter, namentlich hinsichtlich der Wohnung. Die Durchführung des neuen Wohnungsprogrammes liegt in den Händen der nationalen Wohnungsgesellschaft (gegründet am 21. April 1920). Die „Société nationale“ übt die finanzielle Verwaltungs-, städtebauliche und bautechnische Kontrolle aus. Ihr Machtbereich erstreckt sich über ganz Belgien und verfügt über 261 lokale und regionale Baugenossenschaften. Weil die belgischen Städte und Gemeinden an sich keine Bodenpolitik betreiben, sind Städte- und Wohnungsbau sehr erschwert. Die Bodenspekulation blüht daher auf Kosten der Allgemeinheit. Um den Wohnungsbau zu verbilligen, hat die „Nationale“, die selbst keinen Handel treiben darf, ein handelsfähiges „Comptoir des Matériaux“ gegründet, das die besten und dabei preiswertesten Materialien, Baustoffe usw. im großen aufkauft und an die Unternehmer weiter verkauft.

Ein Städtebaugesetz besitzt Belgien nicht, nur wenige Gemeinden haben eine Bauordnung, deshalb sind von den öffentlichen Körperschaften im Wohnungs- und Städtebau noch große Aufgaben zu erfüllen (VINCK).

Als Baumaterial wird allgemein der Backstein verwandt. Von den modernen Bauweisen hat sich nur der armierte Beton, und zwar der Schlackenbeton, bewährt.

e) England.

Die Wohnungsnot äußerte sich in England in der Vorkriegszeit einmal darin, daß in vielen Gemeinden ein großer Mangel an Wohnungen bestand, der starke Übervölkerung verursachte. Sodann waren in den meisten Städten und Stadtgebieten eine Anzahl alter und unternormaler Wohnungen (Slum Areas), die ersetzt werden mußten (TOWNROE). Besonders in den Hafenstädten, Kohlen- und Eisenrevieren des Nordens war eine große Anzahl von Arbeiterhäusern anfangs vorigen Jahrhunderts entstanden, die als Folge der Industrialisierung schnellstens gebaut werden mußten und bereits zur Zeit ihrer Errichtung den Anforderungen der Hygiene nicht entsprachen.

Der gebräuchlichste Typ dieser Art Häuser war das „Back-to-back-hous“ („Rücken-an-Rücken-Haus“), das namentlich in den Industriestädten des Nordens errichtet wurde. Heute ist die Erbauung solcher Häuser gesetzlich verboten; ein großer Teil wurde deshalb in „through houses“ (durchgehende Häuser) umgewandelt.

Der Krieg hatte auch in England den Wohnungsbau zum Stillstand gebracht. Die drei Versuche, die nach dessen Ende zur Belebung der Bautätigkeit Anwendung fanden, fußen sämtlich auf Beihilfen durch Staatszuschüsse. Das ADDISON-Gesetz von 1919 versuchte, den Bau durch Gemeinden und gemeinnützige

Gesellschaften gegenüber den durch Privatunternehmungen anzuspornen. Mit dem CHAMBERLAIN-Gesetz von 1923 wurden auch den Privatunternehmern öffentliche Geldmittel zur Verfügung gestellt. Die dritte Maßnahme, das WHEATLEY-Gesetz von 1924, sieht die Gewährung eines jährlichen Zuschusses vor. Es sollten Häuser mit billigen Mieten errichtet werden. Ein Verkauf ist ausgeschlossen. Gegenwärtig hat neben diesem Gesetz auch das Gesetz von 1923 Gültigkeit.

Der Typ der Kleinwohnungen, der von Gemeinden und Privatpersonen auf Grund der Wohnungsgesetze errichtet wird, ist das eingebaute ein- oder zweistöckige Einfamilienhaus mit Hof oder Garten. Außer in London und wenigen andern Großstädten herrscht dieser Typ vor. In diesen Städten sind zum Teil auch große vierstöckige, gut eingerichtete Mietskasernen entstanden (KELLY). Auch Reihenhausbauten kommen vor, wenn auch seltener als das Doppelhaus.

Als Richtmaß für die Gestaltung des allgemeinen Wohnungstyps gelten Bauordnungen, „Building Bylaws“, die in den meisten englischen Gemeinden vorhanden sind. Nach dem Gesundheitsgesetz von 1875 muß jedes Haus an die Kanalisation angeschlossen sein oder eine eigene Grube haben.

Die normale Wohnfläche für ein Haus mit Staatszuschuß, „Zuschußhäuser“, bestehend aus zwei Stockwerken, sowohl nach dem CHAMBERLAIN-Gesetz wie nach dem WHEATLEY-Gesetz, muß mindestens 59 qm und höchstens 90 qm betragen. Bei Erdgeschoßhäusern, sog. Bungalows, oder bei Etagenwohnungen, sog. Flats, beträgt das Minimum 52 qm und das Maximum 83 qm. Als Mindestraumgröße für den Wohnraum sind 17 qm, für das größere Schlafzimmer 14 qm, für das kleinere 9 qm angesetzt. Jedes Haus muß eine belichtete und belüftete Speisekammer und, falls hinreichend Wasser vorhanden ist, einen besonderen Baderaum besitzen.

Als Baustoff dient vorwiegend der Backstein, weil die aus ihm erstellten Bauten am billigsten sind. Doch haben auch andere Baustoffe, bzw. neuzeitlichere Bauweisen, vielfach Anwendung gefunden.

Bei Großbauten wird heute ausschließlich die Stahlskelettbauweise verwandt und bei Kleinbauten im großen Umfange Stahlbauweisen verschiedenster Systeme. Mindestens 50% der neueren Bauten sind mit Stahlfenstern versehen.

Nach dem Gesetz von 1924 dürfen Zuschußhäuser nur in einer Baudichte von höchstens 30 Häusern pro ha erbaut werden. Man erstrebt die offene Bauweise, und zwar kleine Wohnhausgruppen mit drei oder vier zusammengebauten Häusern, die mit Gärten, breiten Straßen und Freiflächen zur Erholung und zum Spielen umgeben sind (SMITH).

Während England bemüht ist, die Baugruppen aufzulösen und sie dem Gelände und dem Baumbestande anzupassen, sind die schottischen Bebauungspläne schematisch, starr, rechtwinklig, absichtlich regelmäßig (SCHMIDT FR.).

f) Nordische Länder.

Vor dem Kriege waren die Wohnungsverhältnisse in den nordischen Ländern in der Hauptsache recht gute. Besonders günstig waren sie in Dänemark, wo z. B. in Kopenhagen nur 6,7% einräumige Wohnungen gezählt wurden. Die allgemein übliche Kleinwohnung war die Zweizimmerwohnung mit besonders kleiner Küche (DÜTTMANN). Die schwere Wohnungskrise, die auch in den nordischen Ländern in der ersten Kriegs- und Nachkriegszeit herrschte, ist dank

der Initiative der staatlichen und kommunalen Behörden überwunden worden (TRIEBEL). Die Zahl der Zimmer ist zwar gesunken, aber die Qualität der Wohnungen ist gestiegen. Eine Typisierung der Häuser zum Zwecke der Verbilligung des Hausbaues ist in den größeren Städten für Ein- und Zweifamilienhäuser, vor allem von den kooperativen Baugenossenschaften und den Kommunen durchgeführt worden.

Der Einführung neuer Bauweisen und der Normalisierung stand in erster Linie die Tarifpolitik der Arbeiterschaft entgegen. Nur die Holzbauten, die sich sehr gut bewährt haben, werden noch fabrikmäßig geliefert; sie werden im sog. Ibo-System (Außen- und Innenwände bestehen aus fertigen, standardisierten Platten) gebaut. Von den anderen modernen Bauweisen sind noch die *Landshövedings*-Häuser, eine Kombination vom Stein- und Holzbau, zu nennen. Ferner hat sich der Gasbeton als für die nordischen Verhältnisse als brauchbar erwiesen (HOLMBERG). Wegen des lang dauernden und strengeren Winters müssen die Bauten in technischer Hinsicht besonders geschützt sein. Ziegelwände werden meist 38 cm stark errichtet, die Fenster sind fast immer doppelt verglast.

In den großen Städten wurden neuerdings auch 3—4, teilweise 5 geschossige Mietshäuser mit zentraler Beheizung für mehrere Häuserblocks eingeführt (ELKART). Charakteristisch für die neueren Anlagen ist die allseitige Randbebauung in Blockform mit Innenhof. Der Zeilenbau ist nicht üblich. Auch Reihen- und Doppelhäuser sind selten. Auffallend ist bei den nordischen Kleinwohnungen die geringe Wohnfläche und Raumzahl. Küchen von einer Größe von 3—4 qm sind gar nicht selten. Klein ist auch das Bad, meist ist nur eine Sitzbadewanne von 1,20 m Länge vorhanden. Praktisch konstruierte Kombinationsmöbel, vielfach serienweise hergestellt, geben den Wohnräumen ein bescheidenes aber freundliches Aussehen. Die Kücheneinrichtung wird schon seit Jahrzehnten eingebaut. Nicht selten findet man im Wohnraum Klappbetten und Schlafsofas. Gegen ihre Verwendung können Bedenken nicht in gleichem Umfange erhoben werden wie bei uns, weil die Wohnungskultur in den nordischen Ländern im Durchschnitt viel höher steht.

g) Frankreich.

Eine ausgesprochene Wohnungsnot bestand vor dem Kriege in Frankreich nicht, weil die Einwohnerzahl eher ab- als zunahm. Aber dennoch entsprechen die französischen Wohnungsverhältnisse weder in bezug auf die Zahl noch auf ihre Eigenschaften dem neuzeitlichen Wohnungswesen. 18% aller Familien sollen nur einen Wohnraum zur Verfügung haben (RASKOVICH). Besonders schlecht waren die Wohnungsverhältnisse auf dem Lande. Die meisten Bauern hausten in ausgesprochen schmutzigen Wohnungen. Wenn der Franzose im Durchschnitt weniger Wert auf hygienisch einwandfreie Wohnungen legte, so ist das wohl darin begründet, daß das gemäßigte, milde Klima Frankreichs ein häufigeres Aufhalten im Freien gestattete. Aber dennoch war die Sterblichkeit unter den Bauern sehr groß (CRUVELIER).

Nach dem Kriege machte sich auch in Frankreich in der Stadt und auf dem Lande die Wohnungsnot besonders stark bemerkbar. Der Krieg vertrieb die Bauern von ihren Besitzungen und brachte sie mit den Arbeitern und Städtern

zusammen. Dadurch wurde in ihnen das Streben nach menschenwürdigen, schöneren Behausungen geweckt; auch wollten sie ihr Los verbessern. Andererseits wurde das flache Land entvölkert, während die Städte übervölkert wurden.

Das französische Baugewerbe hat aber bisher diesen Anforderungen kaum entsprochen. Es hielt hartnäckig an dem historischen Vorbild der unzähligen licht- und luftlosen — als Überbleibsel der Fenstersteuer — Wohnungen fest, die meist aus dem 17. und 18. Jahrhundert stammen. An Abbruch wird kaum, bzw. gar nicht gedacht. Auch in jüngster Zeit schlugen fast alle Neuerungsversuche fehl. Man wollte bauen wie immer. In den Gegenden Frankreichs, die durch den Krieg zerstört wurden, zeigen allerdings viele Bauten moderneren Charakter. Im ganzen erstanden dort 290 000 neue Häuser, 165 000 wurden fast vollständig neu erbaut und bei 255 000 waren große Instandsetzungsarbeiten erforderlich. Mehrfach wurde durch die Nordbahngesellschaft ein Musterhaus mit 4 Hauptseiten erstellt, das aus vier Wohnungen besteht und wie ein Würfel aussieht. Diese Anordnung ist zwar wirtschaftlich, aber in hygienischer Hinsicht zeigt sie insofern große Mängel, als die Lüftung ungenügend ist. Weil jede Wohnung nur eine Außenseite hat, werden zudem zwei von ihnen nicht besonnt.

In den größeren Städten haben auch andere Typenwohnungen häufigere Anwendung gefunden. In und bei Paris (Plessis-Robinson, Marly, Siedly-Aisnelandbezirk) hat man neuerdings umfangreiche Häusergruppen, bzw. Siedlungen oder Gartenstädte, gebaut, die bis zu 1000 Wohnungen enthalten. Abgesehen von letzteren, handelt es sich vorwiegend um fünf- und siebengeschossige Bauten.

Einem großzügig durchgeführten Arbeitsprogramm steht in Frankreich auch die Preisverordnung des Verkehrs entgegen. Die Heranbringung der Baustoffe kostet so viel, daß man meist solche vorzieht, die an Ort und Stelle gefunden werden. In Paris und Umgebung hat deshalb der verhältnismäßig billige Eisen-schlackenstampfbau vielfache Anwendung gefunden. Die mit dieser Bauweise gemachten Erfahrungen lauten recht günstig (DONNEAUD). Die Verarbeitung des Ziegelmauerwerks geschieht genau so wie in uralter Zeit. Die Normung von Bauteilen kommt in Frankreich nicht in Frage. Jeder Baumeister arbeitet nach selbst erdachtem Plan. Massenaarbeit in Handwerksbetrieben und bei Ausführung von Installationen ist daher unmöglich.

Ob das im Juni 1928 verkündete neue Gesetz, das den Bau und die Einrichtung gesunder, neuer Wohnungen und die Sanierung und Instandsetzung bereits vorhandener regelt, alle sozial hygienischen Anforderungen erfüllt, muß abgewartet werden; es soll in den Jahren 1928/33 vor allem die Wohnungsmieten für die minderbemittelte Bevölkerung lindern (ROUSSEL).

h) Italien.

Abgesehen von einer gering einzuschätzenden privaten Bautätigkeit, lag die Errichtung von Wohnhäusern in größerem Umfange vor dem Kriege in Italien hauptsächlich in den Händen gemeinnütziger Baugenossenschaften. Dieser Zustand hat sich im wesentlichen auch nach dem Kriege nicht geändert, obwohl in den letzten Jahren einzelne öffentliche Verwaltungen, z. B. die staatliche Eisenbahngesellschaft, große Wohnbauten errichtet haben. Doch fällt deren Tätigkeit gegenüber der seitens der Baugenossenschaften entfalteten

verhältnismäßig wenig ins Gewicht. Von diesen ist an erster Stelle zu nennen: Die „Istituto par le case popolari“ (Sitz Rom), eine über ganz Italien verbreitete Organisation, die unter staatlicher Beihilfe und Anregung die Errichtung von Volkswohnbauten tätigt. Sie soll bis 1929 während der letzten 6—7 Jahre über 30 000 Wohnungen und zwar hauptsächlich 2—4 Zimmerwohnungen geschaffen haben. Ihr Einfluß hat sich vornehmlich in Rom aus gewirkt, wo die Belegungsziffer von 1911—1918 von 1,67 auf 1,40 je Wohnraum gesunken ist, obwohl die Einwohnerzahl der Stadt während dessen von 350 000 auf über eine Million angewachsen ist.

Bei der Erstellung von Wohnbauten besonders in Rom und anderen italienischen Großstädten, wie Mailand und Turin, wird die Form des großstädtischen Wohnhauses mit zahlreichen Wohnungen unter starker Ausnützung der Grundstücksflächen bevorzugt. Die Häuser erhalten meist einen repräsentablen Charakter und weisen prunkhafte Barock- und Renaissancefassaden auf. Die Grundrißgestaltung steht dagegen auch bei Berücksichtigung der klimatischen Verhältnisse nicht immer auf der Höhe der für uns selbstverständlichen hygienischen Anforderungen [häufig fehlende Querlüftung (LAMPMANN)].

Die Flachbauwohnung in Ein- oder Mehrfamilienhäusern findet man seltener, wenn auch in den letzten Jahren, besonders in der Umgebung Roms, einzelne Gartenstädte, und zwar gleichfalls auf genossenschaftlicher Grundlage mit staatlicher Beihilfe, im Werden begriffen sind (Garbatella, Aniene, Monte Sacro). Mit Ausnahme von einzelnen Gruppen- und Reihenhäusern handelt es sich bei diesen hauptsächlich um Einzelwohnhäuser villenartigen Charakters. LAMPMANN betont daher wohl mit Recht, daß das Gesamtbild der wenigen Flachbausiedlungen in Lageplan und Aufbau recht unbefriedigend wegen der stark individualistischen Villenauffassung wirkt. Doch ist in letzter Zeit auch hier ein unverkennbarer Fortschritt in Grundriß und Aufbau zugunsten einer verbesserten wohnlichen Durchbildung nicht zu verkennen. Ebenso zeigt sich in der privaten Wohnungsherstellung, deren Umfang nach wie vor gering ist, der gleiche Fortschritt.

i) Rußland.

Die Wohnungsnot und die Zahl der schlechten Wohnungen ist in Rußland erschreckend groß. Nach RASKIN sollen die Wohnungen für die minderbemittelte Bevölkerung in Rußland in bezug auf Luftraum, Ventilation, Beleuchtung, Feuchtigkeitsgrad, sanitär technischen Zustand größtenteils nicht den hygienischen Anforderungen entsprechen. Über geradezu katastrophale Wohnungsverhältnisse berichtet JEV MENJEV im Dongebiet. Diese äußerste Wohnungsnot veranlaßte die Sowjetregierung, beim Wohnungsbau von der unbedingten Verstaatlichung abzusehen und den Bau neuer Häuser Gesellschaften und einzelnen Personen zu überlassen, ja sogar für die Erstellung solcher Darlehen zu geben. Die neuen Bauten entsprechen aber meist nicht den primitivsten Anforderungen der Hygiene und Technik. Die kleinen Häuschen mit einer Wohnfläche von 46—56 qm werden aus minderwertigem Material gebaut, die Fenster so klein bemessen, daß der Belichtungskoeffizient häufig nur 1:15 bis 1:20 beträgt. Die Raumhöhe ist oft nur mit 2,25 m bemessen. Die Wände sind vielfach mangelhaft angelegt. Das Fundament, falls es überhaupt vorhanden ist, ist schlecht. In einigen Orten besteht der Fußboden bei 45% der

Häuser nur aus gestampftem Erdboden. Aborte fehlen in diesen Wohnungen (EVMENJEV). Abgesehen von einzelnen Ansätzen, für die Beamten der Sowjetrepublik Wohnungen meist von zwei bis drei Zimmern nebst Küche in großen mehrgeschossigen Mietskasernen zu schaffen, wurden in den größeren Städten vielfach Bauten errichtet, die völlig von den alten russischen Bauweisen abweichen. Sie haben meist kubische Form und stellen massive, eigenwillig ineinandergeschaltete Baublöcke dar. Vorwiegend handelt es sich bei diesen Bauten um Zweckbauten, Büros sowie Klubhäuser für Arbeiter, die zum größten Teil aus dem Streben hervorgingen, dem Ausland ein neues Gesicht zu zeigen.

Der neue Stil in Rußland ist eigenwillig, grotesk, eine gewollte Verdrehung des Bauorganismus und noch allzu sehr beherrscht von revolutionären Eingebungen. Für die deutschen Verhältnisse sind die meisten Bauten nicht nachahmenswert (LÜBKE, DWORETZKY). Bemerkenswert ist auch der Konkurrenzkampf der großen staatlichen Trusts untereinander, die, statt sich gegenseitig zu unterstützen, in stetigem skrupelösen Gegeneinanderarbeiten mit Genugtuung die Mißerfolge des Konkurrenten verbuchen (DERSIETHES).

Die Sowjetregierung hat jedoch neuerdings anscheinend die Absicht, der Lösung des Wohnungsproblems ernstlich näherzutreten, was durch die kürzlich erfolgte Berufung eines deutschen Fachmannes zum Wohnungsdiktator für den Bereich der gesamten Sowjetrepublik unter Beweis gestellt wurde.

k) Vereinigte Staaten von Nordamerika.

In den Vereinigten Staaten besteht keine Wohnungsnot, wohl aber großer Mangel an guten Wohnungen. Auf der einen Seite werden großartige Bauten mit Luxuseinrichtungen, Wolkenkratzer (sky-scrapers) errichtet, auf der anderen Seite nur wenig Wohnbauten für die große Masse (HECKSCHER). Und wie die Bevölkerung des Landes, so sind auch die Bauweisen recht vielseitig. Fränkisches Fachwerk, englischer Cottagestil, französische Chateaux, spanische Bauweisen, die zur Zeit sehr beliebt sind, Kolonialstil (verbretterte Landhäuser, umgeben mit Veranden) wechseln miteinander ab. Derartige Häuser, ähnlich unseren Wochenendhäusern, allerdings größer, werden häufig fabrikmäßig hergestellt, aus den holtreichen Gegenden Kaliforniens bezogen und an Ort und Stelle nach einem Montageplan aufmontiert.

Die Innenräume der Wohnungen sind meist klein, aber wohnlich und mit allen modernen Errungenschaften der Technik ausgestattet. Markisen, Rollläden, Leuchtkörper, Waschtische, Wandspiegel, Bücherregale, eingebaute Schränke, Eisschränke usw. gehören meist zur Wohnung. Als Badeeinrichtungen werden häufig kleine Bijoux verwandt. Abgesehen von den Bädern, fehlt nirgends ein besonderer Brauseraum („shower“).

Die Konstruktion der Häuser weist allerdings vielfach große Mängel auf. Die Handwerksarbeiten sind oft zu leicht oder nachlässig ausgeführt; dabei ist das Bauen verhältnismäßig teurer als im Ausland. Dachböden werden für Wohnräume aufs äußerste ausgenutzt. Zudem werden in den Städten derartige Häuser meist nicht auf lange Sicht gebaut, höchstens für 8—10 Jahre, weil man annimmt, daß dann der Grund und Boden wertvoller geworden ist und sich der Bau eines größeren Hauses rentiert (SCHONERT).

In neuerer Zeit wird das Etagenhaus dem Einzelhaus, besonders in den Großstädten, immer mehr vorgezogen, und zwar herrschen in diesen die Klein- und Kleinstwohnungen auch für die besser gestellte Bevölkerung wegen der hohen Mietpreise vor. In New-York wohnen zur Zeit 55,4% der Einwohner in Mietshäusern. Die Grundrißanordnung ist vorwiegend schmal und tief, wenig zweckmäßig und bewirkt viele Alkovenräume ohne direkte Luft- und Lichtzufuhr. Alle diese Mängel können auch durch die modernen Inneneinrichtungen, die Kleinküchen, Klappwandbetten usw. nicht beseitigt werden (BEHRENDT).

Diese zur Zeit wenig erfreuliche Entwicklung des Kleinwohnungsbaues in U. S. A. dürfte sich auch für die Zukunft nicht günstig gestalten, weil im allgemeinen bis auf die Großindustrie eine öffentliche Wohnungsfürsorge nicht betrieben wird; die Erstellung neuer Wohnbauten bleibt daher fast ausschließlich dem Privatunternehmertum und damit auch der Spekulation überlassen.

Mustergültig sind ohne Zweifel die Parksysteme der amerikanischen Großstädte; große zusammenhängende Grünplatzanlagen, wahre Volksgärten, dienen zur allgemeinen Erholung; fast immer sind Sport-, Turn-, Spielplätze, Freibäder und ein Stadion mit ihnen verbunden. Im allgemeinen aber haben die Amerikaner den deutschen Städtebauern wenig zu sagen, es sei denn, daß sie ihnen durch Gegenbeispiele zeigen wollen, wie Großstädte nicht gebaut werden sollen (WAGNER).

15. Schlußbetrachtungen.

Betrachten wir zusammenfassend den gegenwärtigen Stand der Kleinwohnungsfrage, so können wir feststellen, daß, abgesehen von der Schweiz, Holland und den nordischen Ländern, die meisten europäischen Staaten auch heute noch eine große Wohnungsnot aufzuweisen haben, und daß daher überall ernste Bestrebungen im Gange sind, die Lösung des Wohnungsproblems zu fördern. Die als Nachfolgeerscheinung des Weltkriegs aufgetretene große wirtschaftliche Not zwingt aber in fast sämtlichen Staaten zur Verbilligung des Bauens. Es wurden deshalb fast in allen bestimmte Kleinwohnungstypen aufgestellt, die dem Architekten als Anhalt dienen sollten, und die darauf hinauszielten, bei geringer Wohnfläche und zweckmäßigster Anordnung der Räume, d. h. durch Rationalisierung, eine möglichst große Bauverbilligung zu erreichen. Bedauerlicherweise muß jedoch festgestellt werden, daß ein idealer Typ bisher weder in Deutschland noch außerhalb Deutschlands gefunden wurde (ELKART), und daß bei der Bemessung der Wohnfläche und der Raumgröße das Mindestmaß der hygienisch vertretbaren Anforderungen meist nicht erreicht worden ist.

Weittragende Neuerungen sind auch auf dem Gebiet der Verwendung normter Bauteile und neuer Bauweisen nicht herausgekommen. Abgesehen vom Schlackenbeton in einzelnen Ländern, behauptet der Backsteinbau nach wie vor das Feld. In neuester Zeit hat jedoch neben dem Plattenbau auch der Skeletbau, besonders in Deutschland, allerdings fast ausschließlich für mehrstöckige Bauten, immer größere Verbreitung und Wertschätzung gefunden.

Auch die Gestaltung des inneren Ausbaus und der Innenräume der Wohnung könnte noch wesentlich verbessert werden, falls man bereits bei der Planung und Ausführung der Kleinwohnungsbauten auf die Volksgesundheit und auf das Wohlergehen der Bewohner größeren Wert legen würde.

In der heutigen wirtschaftlichen Not gehört bei der vielfachen Arbeitsüberlastung der Hausfrauen das Streben nach Arbeitsvereinfachung zu den Hauptforderungen der Wohnungshygiene. Diese ist deshalb bestrebt, durch Anwendung der modernen technischen Errungenschaften den Hausfrauen die weitgehendsten Erleichterungen in der Haushaltsführung zu verschaffen und die Wohnung praktisch, luftig, sonnig, reinlich und behaglich zu gestalten. Besonders erfreulich ist, daß gerade das verarmte Deutschland im letzten Jahrzehnt auf dem Gebiete des Wohnungswesens so Großes geleistet hat. „Aus alledem spricht ein starker Lebenswille, ein Bekenntnis zu einem natürlichen Lebensstil, eine Hinwendung zum Notwendigen unter Ausschaltung des Überflüssigen, ein Streben nach Gesundheit, nach Freiheit und neuer Festigkeit. Es gehört mit zum Erfreulichsten in unserer Zeit, daß dieser neue Geist auch in der Gestaltung der Volkswohnung nach neuer Formstrebung drängt (SCHENKEL)“. Unverständlich und bedauerlich ist deshalb, daß neuerdings trotzdem wieder Wohntypen als Musterbeispiele gezeigt werden, die in hygienischer Hinsicht einen Rückschritt auf dem Gebiete des Wohnbaues bedeuten. Hoffentlich gelingt es durch ein innigeres Zusammenarbeiten zwischen Architekten und Hygieniker, das Wohnproblem, das heute eine Angelegenheit eines jeden Deutschen geworden ist, bald zu einer befriedigenden Lösung zu führen.

Literatur.

- ABEL, R.: Dtsch. Vjschr. öff. Gesdh.pfl. **35**, 352 (1903).
- ALTHOFF: Vereinfachungen in der Planung und Ausführung von Wohnungsbauten. Gesdh.-ing. **50**, 21 (1927).
- An historical account of the occurrence and causation of lead poisoning among Queensland children. Med. J. Austral. **1**, 6 (1922).
- ARNOLD, A.: Heizung, Warmwasser-, Luft-, Gas-, Wasser- und Stromversorgung der neuen Klein- und Mittelwohnung und ihre Wirtschaftlichkeit. Gesdh.ing. **51**, 22, 23 (1928).
- BAESSLER, F.: Gasgefeuerte Großkessel, Gesdh.ing. **1**, 308—311 (1929).
- BAGGOT, S. C.: Garden cities and their relation to town planning. Surveyor **73**, 1892 (1928).
- BALCKE, H.: Die Gasfeuerung in der Zentralheizungsindustrie. Unter besonderer Berücksichtigung der Wärmeversorgung von Kurbädern. Gesdh.ing. **50**, 37 (1927).
- BARKER, A. H.: Central heating in relation to domestic and other dwellings. Surveyor **61** (1922).
- BARLACH: Die wirtschaftlichen Voraussetzungen der verschiedenen Heizsysteme, Vortr. 10. Jub.tagg dtsh. Aussch. wirtsch. Bauen Karlsruhe **27—29**, 10 (1930).
- BATZ: Stahlhäuser und Stahlhaussiedlungen bei Düsseldorf. Zbl. Bauverw. **1** (1929).
- BAUMEISTER: Zit. nach HOEPFNER.
- BEHRENDT, W. C.: Städtebau und Wohnungswesen in den Vereinigten Staaten. Bericht über eine Studienreise. Z. Bauw. **76**, 3 (1926).
- BELJKIND, L.: Künstliche Quellen von Tageslicht. Gig. Truda (russ.) **4**, 2 (1926).
- BERLIT: Über Betriebsergebnisse der Blockheizung im Loreleiring in Wiesbaden. Gesdh.ing. **53**, 49 (1930).
- BERNHARD, R.: Kleine türkische Bauten in der südlichen Dobrudscha. Zbl. Bauverw. **37**, 55 (1917).
- BERNHEIMER, W.: Über Schwankungen der kurzwelligen Sonnenstrahlen. (Vorl. Mitt.) Naturwiss. **16**, 2 (1928).
- BERNONILLI, H.: Housing problem in Swiss cities. J. State Med. **37** (1929).
- BERNSTEIN, H. (1): Außenmauern mit innerer Isolierwand und dazwischen angeordneter Luftschicht. Gesdh.ing. **50**, 20 (1927).
- (2): Raum- und Wirkungsgrade von Heizkörpern. Gesdh.ing. **50**, 51 (1927).
- BERTELSMANN, W. (1): Der Gasaufwand bzw. Stromaufwand in der Küche des bürgerlichen Haushalts. Gas- u. Wasserfach **2**, 856—858 (1928).

- BERTÉLSMANN, W. (2): Vergleichende Kochversuche mit Elektrizität und mit Gas. Gas- und Wasserfach **71**, 21 (1928).
- BETTE, C.: L'hygiène de l'oeil et éclairage. Bull. Soc. belge Ophtalm. **57**, 68—78 (1928).
- BIRCH-HIRSCHFELD: Die Wirkung der strahlenden Energie auf das Auge. Erg. Path. **14**, Erg.-Bd. (1910).
- BLECKEN: Stahlhäuser. Zbl. Bauverw. **48**, 12 (1928).
- BLOCK, FR.: Grundsätzliches zum Siedlungsbau. Zbl. Bauverw. **50** (1930).
- BORGHT, VAN DER: Grundbesitz und Realkredit **23** (1917).
- BÖSE, FR.: Thüringische Typen dörflicher Baukultur. Dtsch. B. Z. **64**, 49 (1930).
- BRETZKE: Schallsolierungen im Hochbau. Dtsch. B. Z. **79/80** (1930). Beil. Konstruktion und Ausführung Nr 17 (1930).
- BROCKSCHMIDT, K.: Das Wohnungselend in Rußland. Wohnungswirtsch. **1930**, H. 10.
- BUGGE, A.: Ergebnisse von Versuchen für den Bau warmer und billiger Wohnungen an den Versuchshäusern der norwegischen technischen Hochschule usw. Berlin: Julius Springer 1924.
- BUNGE, W.: Neue Wege im Gasheizofenbau. Gas- u. Wasserfach **70**, 35 (1927).
- BURGDÖRFER: Zit. SCHEIDT.
- BÜRGER: Hygienische Bedeutung der Lüftung und Heizung. (Ein Rück- und Ausblick.) Gesdh.ing. **50**, 37 (1927).
- u. FLEISCHER: Das letzte Wort zur Frage der Luftbefeuchtung. Gesdh.ing. **49**, 13 (1926).
- BUSCHING, P.: Wohnungsfürsorge und Siedlung, in RUBNER, v. GRUBER u. FICKER, Handbuch der Hygiene, Bd. 2, S. 1. 1927.
- BUSSE: Um die Kleinstwohnung. Dtsch. Bauw. **4**, 1 (1930).
- CAJAR, R.: Über den gegenwärtigen Stand der Stahlhausbautechnik. Gesdh.ing. **50**, 21, (1927).
- CASTNER: Die hygienisch einwandfreie Siedlung und Arbeiterkolonie. Zbl. Gewerbehyg. N. F. **6**, 153—154 (1929).
- CHANCE, N. A.: Tar-Macadam. Surveyor **67**, 1738 (1925).
- COULON: Die elektrische Küche. Gas- u. Wasserfach **72**, 1 (1929).
- CRUVELIER: Zit. SELLIER: Die Wohnungsfrage in Frankreich. Kom. Ver.igg Wohnungsw. München **1929**, H. 10.
- DALLDORF, H.: Anforderung der Praxis an die Konstruktion der Gaskocher. Gas- u. Wasserfach **65**, 2 (1922).
- DAMASCHKE, A.: Die Bodenreform. Jena: Gustav Fischer 1916.
- DELIUS, H.: Die Landesplanungsgebiete in Deutschland. Techn. Gemeindebl. **32**, 23 (1929).
- DENHARD: Der Städtebau (1907).
- DERSIHTES, W.: Neues Bauen in Rußland. Dtsch. Bauhütte **1931**, H. 1.
- Design and construction of dwellings in rural areas. Surveyor **73**, 1878 (1928).
- Die Wohndichte in den deutschen Städten. Endgültige Ergebnisse der Reichswohnungszählung 1927. Wirtsch. u. Statist. **9** (1929).
- Die Wohnungsprobleme Europas nach dem Kriege. Internat. Arbeitsamt. Genf 1924.
- Die Wohnungsverhältnisse der kinderreichen Familien in den deutschen Großstädten. Weitere Ergebnisse der Reichswohnungszählung. Internationales Arbeitsamt Genf 1925.
- DONIČ u. ARANOVSKIJ: Schlacken, Betonschlacken und Ziegelschlacken als Baumaterial für Arbeiterwohnungen. Vrač. Delo (russ.) **9**, 14 (1926).
- DONNEAUD: zit. SELLIER: Die Wohnungsfrage in Frankreich. Kom. Ver.igg Wohnungsw. München **1929**, H. 10.
- DORNO, C. (1): Tageslichtmessungen in Innenräumen. Schweiz. Z. Gesdh.pfl. **1923**, 17.
- (2): Ultraviolettdurchlässiges Glas. Schweiz. Z. Gesdh.pfl. **8**, 2 (1928).
- DOSQUET, W. (1): Ein Freiluft- und Lichtzimmer in jeder Wohnung. Der Siedlungs- und der Schulbau. Gesdh.ing. **51**, 1 (1928).
- (2): Die Bekämpfung der Volkskrankheiten durch Umgestaltung der Wohnungen und Schulen. Dtsch. med. Wschr. **54**, 2 (1928).
- DRESEL u. GRABE, Dtsch. med. Wschr. **50**, 28 (1924).
- DUNBAR, W. P.: Beseitigung der Abfallstoffe, in Selter, Grundriß der Hygiene Bd. 2. Dresden-Leipzig: Theodor Steinkopff 1920.

- DURST, K.: Wohnungsnot und Wohnungsbau in kleinen Gemeinden (Vortrag). München: Ernst Reinhardt 1930.
- DÜTTMANN: Nordischer Wohnungsbau. Rhein. Bl. Wohnungsw. u. Bauberat. **26**, 9 (1930).
- DWORETZKY, A.: Wohnungsverhältnisse und Wohnungspolitik in Sowjetrußland. Münch. med. Wschr. **76** (1929).
- EBERSTADT: Städtebau und Wohnungswesen in Holland. Jena: Gustav Fischer 1913.
- EISENBERG, K. B.: Über die hygienische Bedeutung der für ultraviolette Strahlen durchlässigen Fenstergläser. Gesdh.ing. **51**, 29 (1928).
- EISENLOHR, R.: Klein- oder Kleinstwohnungen. Dtsch. Bauwesen **5**, 8 (1929).
- Elimination of moisture from buildings and engineering structures. The Knapensystem: A FRENCH investigator's claims. Surveyor **69**, 1786 (1926).
- ELKART (1): Die Verbilligung des Wohnungsbaues in den außerdeutschen Ländern. Kom. Ver.igg Wohnungsw. München **1929**, H. 10.
- (2): Wirtschaftlicher Kleinwohnungsbau nötig! Bauwelt **11** (1930).
- EPSTEIN, F.: Versuch einer gesundheitspolizeilichen Untersuchung eines aus „Solomit“ gebauten Hauses. Moskau. med. J. **1925**, 2.
- Erlaß des preußischen Ministers für Volkswohlfahrt vom 28. Mai 1923, betr. Verwendung von arsenhaltigen Ungeziefermitteln als Zusatz zu Tapetenkleister. J. M. V. 1263/23. Volkswohlfahrt **4**, 12 (1923).
- EVMENJEV, N.: Individueller Wohnungsbau in der Ukraine. Profil. Med. (russ.) **1928**, 1.
- FALCK, R.: Über den Hausschwamm. Z. Hyg. **55**, 478 (1906) u. in A. MÖLLER, Hausschwammforschungen, H. 6. Jena: Gustav Fischer 1912.
- FINKBEINER: Beschränkung der Wohnungsgröße. Gesdh.ing. **50**, 43 (1927).
- FLÜGGE, C. (1): Großstadtwohnung und Kleinhaussiedlung in ihrer Wirkung auf die Volksgesundheit. Jena: Gustav Fischer 1916.
- (2): Grundriß der Hygiene, bearb. v. BR. HEYMANN, 10. Aufl. Berlin 1927.
- FLÜGGE, R. (1): Untersuchungen über Lüftungseinrichtungen in Kleinhäusern. Z. Hyg. **96**, 4 (1922).
- (2): Das warme Wohnhaus. Halle a. S.: Carl Marhold 1927.
- (3): Die Luftfeuchtigkeit beheizter Räume. Gesdh.ing. **52**, 17 (1929).
- FRANK, T. PEIRSON: Post-war works at Plymouth. Surveyor **61** (1922).
- FRANKE, A.: Holzbau im Siedlungswesen. Konstrukt. u. Ausführl. Beil. 3. Dtsch. B. Z. **65**, 15/16 (1931).
- FREUDENBERG, K.: Aus den Ergebnissen der Wohnungszählung von 1925. Z. Schulgesundh.-pfl. u. soz. Hyg. **40**, 1, 2 (1927).
- FRIEDRICH, E. G. (1): Eine rationelle Bauweise. Zbl. Bauverw. **47**, 44 (1927).
- (2): Das Stahlhaus und der Wohnungsbau. Zbl. Bauverw. **48**, 12 (1928).
- FRIES, H. DE: Wohnstätten der Zukunft. Verl. d. Bauwelt, Berlin.
- FRI TSCH: Die Stadt der Zukunft. Techn. Gemeindebl. **28**, 22 (1925).
- GÄRTNER, A.: Leitfaden der Hygiene. Berlin: S. Karger 1923.
- GEPPERT, J.: Zur Frage vom gesundheitsschädlichen Bohnerwachs. Dtsch. med. Wschr. **52**, 26 (1926).
- GESTESCHI, TH.: Die Grundlagen des Holzbaues. Berlin: W. Ernst u. Sohn 1930.
- GOLTZ, W.: Gasfeuerstätten und Bauordnung. Bauwirtsch. u. Baur. Nr 46, Beil. Dtsch. Z. B. **64**, 93/94 (1930).
- GOODENOUGH, F. W.: The gas industry's contribution to smoke abatement. Surveyor **72**, 1869 (1927).
- GOODMAN, H. and W. T. ANDERSON: Quantitative study of ultraviolet transmitting glasses. Boston med. J. **197**, 28 (1928).
- GÖRING, A.: Heizung, in RUBNER, v. GRUBER u. FICKER, Handbuch der Hygiene, Bd. 2, Abt. 1 (1927).
- GOTSCHLICH, E.: Die hygienische Bedeutung des Hausschwammes. Z. Hyg. **20**, 502 (1895).
- GREEFF, G.: Die Schädigungen des Auges durch Licht. Zbl. Ophthalm. **6** (1922).
- GRELLETT, M.: Unsachgemäße Schornsteinanlagen. Gesdh.ing. **48**, 27 (1925).
- GRETZSCHEL, G.: Das Wohnungswesen, in WEYLS Handbuch der Hygiene Bd. 4, Abt. 1. 1914.
- GRIMM: Zur Hygiene der künstlichen Beleuchtung. Wasser- u. Gasfach **12**, 24 (1922).
- GRONOW, ELSNER v.: Zur Frage der Hygiene moderner Holzwohnbauten. Gesdh.ing. **50**, 21 (1927).

- GROPIUS, W.: Das flache Dach. Dtsch. B. Z. 1926.
- GROTH, A.: Hygienische Forderungen an den Wohnungsneubau. Z. Med.beamte 41, 503 bis 512 (1928).
- GROTTE: Wiener Kleinwohnungstypen von 27—66 qm. Zbl. Bauverw. 46, 37 (1926).
- GRUBER, F. v.: Z. österr. Archit.- u. Ing.-Ver. 1888.
- M. v.: Wohnung und Gesundheit, in RUBNER, v. GRUBER und FICKER, Handbuch der Hygiene, Bd. 2, Abt. 1. 1927.
- GRÜNBAUM-SACHS: Die Reichsforschungsgesellschaft für Wirtschaftlichkeit im Bau- und Wohnungswesen. E. V. Soz. Prax. 1, 522—523 (1929).
- Grundregeln im deutschen Dachdeckerhandwerk, Reichsverb. dtsh. Dachdeckerhandwerks 1926.
- GÜLICH: Zur Frage der Abgasleitung aus Gasfeuerstätten. Gas- u. Wasserfach 2, 761—766 (1929).
- GUT, A.: Wohnungsnot und Technik des Wohnungsbaues. Gesdh.ing. 50, 21 (1927).
- HABS, H.: Experimentelle Untersuchungen über die hygienische Wirksamkeit von Luftbefeuchtungsanlagen. Gesdh.ing. 53, 39 (1930).
- HAGEN, R.: Orientierung des Hauses und Klima. Stein, Holz u. Eisen 11 (1930).
- HAHN, M. u. K. B. EISENBERG: Untersuchungen über die Schalldämpfung durch Baumaterialien. Gesdh.ing. 51, 3 (1928).
- HÄNEL, O.: Automatische Ölfeuerung für Zentralheizungskessel. Gesdh.ing. 2, 609—612 (1929).
- HARBERS, G.: Das Kleinhaus, seine Konstruktion und Einrichtung. München: G. D. W. Callway 1930.
- HARTINGER, H.: Die Wirkung der ultravioletten und ultraroten Strahlen auf das Auge und die einschlägigen Schutzgläser. Dtsch. ophthalm. Wschr. 14, 34 (1928).
- HASE, B.: Die englischen Stahlhäuser. Bauwelt 17, 17 (1926).
- HAUPT, O.: Neue Serienmöbel. Bauwirtsch. Nachr. 8, 11 (1929).
- HECKSCHER: Das Wohnungswesen in den Vereinigten Staaten von Nordamerika. Kom. Ver.igg Wohnungsw. München 1929, H. 10.
- HEEPKE, W.: Die Warmwasserversorgung in Siedlungsbauten. Gesdh.ing. 1 (1930).
- HELMANN, A.: Hygiene des Straßenverkehrs (Gas, Staub, Lärm). Dtsch. Z. Gesdh.pfl. 5, 5—12 (1929).
- HEINICKE: Die Wärmehaltung der Fenster. Wärmewirtsch. Nachr. 1929, H. 11/12.
- HENCKY, K.: Der Wärmeverlust durch ebene Wände. München-Berlin: R. Oldenbourg 1921.
- HERKT, G.: Moderne Beleuchtungsarten und Leuchten. Bauwirtsch. u. Baurecht, Beil. 5. Dtsch. B. Z. 65, 11/12 (1931).
- HIRSCH, M.: Hausbewetterung. Künstliche Regelung der Luftbeschaffenheit in Gebäuderäumen. Gesdh.ing. 49, 13 (1926).
- HOEFFNER, K. A.: Die Lagerung städtischer Wohnblocks zur Himmelsrichtung mit Rücksicht auf die Besonnungsverhältnisse. Gesdh.ing. 45, 12, 14, u. 40 (1922).
- HOEVEL, J. VAN DER: Schädigung des Auges durch Licht. Klin. Mbl. Augenheilk. 68 (1922).
- HOLMBERG, O.: Das Wohnungswesen Schwedens. Kom. Ver.igg Wohnungsw. München 1929, H. 10.
- HÖFFNER, P. (1): Vom sparsamen Bauen. Techn. Gemeindebl. 25, 7 (1922).
- (2): Betrachtungen über den Wohnungsbau. Gesdh.ing. 47, 51 (1924).
- (3): Wohnungszählung und Wohnungsnot. Techn. Gemeindebl. 28, 24 (1926).
- HOWARD, E.: Garden Cities of to morrow. Zit. NEUMANN.
- HUEPPE, F.: Wohnung und Gesundheit, in WEYLS Handbuch der Hygiene, 4 (1912).
- HUGENTOBLE, O.: Elektrische Fußbodenheizung. Zbl. Bauverw. 43, 89/90 (1923).
- JAHN, L. (1): Die Bedeutung des Putzes als Schutz gegen Wärme, Wärmearfall und Feuchtigkeit. Die farb. Stadt 8 (1930).
- (2) Konstruktion und Wirtschaftlichkeit der Fafa-Bauweise. Konstrukt. u. Ausführ. Beil. 3 Dtsch. B. Z. 65, 15/16 (1931).
- JAKOB, M.: Ist der Wohnung ein Einfluß auf Krankheit und Sterblichkeit zuzumessen? Wien. klin. Rdsch. 36, 4, 5 (1922).
- JAYLE, F.: Le problème du chauffage dans les hôpitaux, les écoles, les administrations et les grands immeubles d'habitation. Bull. Acad. Méd. Paris, III, s. 103 (1930).

- JELLINEK, ST.: Die Gefahren der Elektrizität im Haushalte. Mitt. d. Volksgsdh.amt Wien **1923**, 6 (1923).
- JEVMENJEV: Die Wohnungen der Kohlenarbeiter im Dongebiet. Profil. Med. (russ.) **6**, 1 (1927).
- JONGE, VAN ELLEMEET DE: Das Wohnungswesen Hollands. Kom. Ver.igg Wohnungsw. München **1929**, H. 10.
- KAISER, H.: Die Bauordnung, ein Beitrag zur Wirtschaftlichkeit im Bauwesen. Bayr. Ind.- u. Gewerbebl. **112**, 9 (1926).
- KARSTEN, A.: Der billige Haushaltungskühlschrank „Framo“. Dtsch. B. Z. **64**, 103/104 (1930).
- KASSLER, K.: Gaskochen und elektrisches Kochen. Gas- u. Wasserfach **68**, 29 (1925).
- KÄSTNER, P.: PAUL GRIESSER, Kombinierte Räume. Mod. Bauformen **29**, 11 (1930).
- KELLER, A.: Verminderung der Wärme und Luftdurchlässigkeit der Baukonstruktionen, besonders der Fenster zur Herabsetzung der Betriebs- und Anschaffungskosten der Zentralheizungen. Gesdh.ing. **50**, 33 (1927).
- KELLY, SYDNEY A.: Re-housing of those dispossessed from slum areas. J. roy. sanit. Inst. **46**, 13 (1926).
- KLEIN, A.: Grundrißbildung und Raumgestaltung von Kleinwohnungen und neue Auswertungsmethoden. Zbl. Bauverw. **48**, 2 (1928).
- Kleinbauerngehöfte: Sonderh. 8 der dtsh. Reichsforschganst. Wirtsch. i. Bau- u. Wohnungsw. e. V. Berlin: Beuth-Verlag G. m. b. H. 1930.
- KLIEWE, H.: Moderne technische Fragen aus der Wohnungshygiene. Z. Wohnungsw. **25**, 7, 8 (1927).
- u. WEISE (1): Hygiene neuzeitlicher Bauweisen. Z. Wohnungsw. **27**, 14 (1930).
- — (2): Über die Lebensdauer der Baustoffe und der mit ihnen erstellten Bauten. Z. Wohnungsw. **29**, 1, 2 (1931).
- u. SCHMITT: Über die Raumgröße in Kleinwohnungen. Z. Wohnungsw. **28**, 8 (1930).
- KLINGER: Die Stockwerks-Warmwasserheizung. Halle a. S.: Carl Marhold 1927.
- KLÖTI, E.: Das Wohnungswesen in der Schweiz. Kom. Ver.igg. Wohnungsw. München **1929**, H. 10.
- KNAUFF: Das neue akademische Krankenhaus Heidelberg, 1879.
- KOBERT: Fortschritte der Gasheizung. Gas- u. Wasserfach **66**, 37 (1923).
- KORFF-PETERSEN, A. (1): Versuche über die Wärmekapazität von Wänden und Heizkörpern. Gesdh.ing. **45**, 4 (1922).
- (2): Hygienische und wirtschaftliche Anforderungen an die Temperaturregelung der Wohnräume. Gesdh.ing. **47**, 38 (1924).
- (3): Laboratoriumsuntersuchungen und praktische Erfahrungen über hygienische Eigenschaften sog. Ersatzbauweisen. Gesdh.ing. **47**, 51 (1924).
- KÖRTING, J. (1): Stockwerksheizung mit gasgefeuerten Kesseln. Gesdh.ing. **49**, 28 (1926).
- (2): Ölfeuerung für Zentralheizungen in Deutschland. Gesdh.ing. **49**, 23 (1926).
- KRUSE: Über den Einfluß des städtischen Lebens auf die Volksgesundheit. Bonn 1898.
- KUHBERG, L. (1): Rationelle Wege zur Verbilligung der „Klein-“ und Kleinstwohnungen. Med. Wohnbau, Beil. Nr 4. Dtsch. B. Z. **63**, 36 (1929).
- (2): Die Zukunft der Zentralheizung in den Siedlungsbauten. Bauwirtsch. u. Baurecht, Beil. Nr 4. Dtsch. B. Z. **65**, 9—10 (1931).
- KUHN, PH. (1): Neuzeitliche gesundheitliche Gesichtspunkte im Städtebau. Städtebau-Votr. der Dresdener Städtebauwoche, 1924.
- (2): Hygiene der Straßen und Wasserstraßen. Städtebau-Votr. der Dresdener Städtebauwoche, 1925.
- LAMPMANN, G.: Städtebau u. Wohnungsbau in Rom. Zbl. Bauverw. **49**, 52 (1929).
- LANGEN, G.: Hygiene des Wohnungsplanes, in RUBNER, v. GRUBER u. FICKER, Handbuch der Hygiene, Bd. 2, Abt. 1 (1927).
- LASSEN, H.: Der Wohnungsbau. Dtsch. Bauwes. **3**, 12 (1927).
- LAUE, G.: Einführung in die Lichttechnik, Körting u. Mathiesen, A.-G., Leipzig-Leutsch, 1929.
- LAUFFER, E.: Das Bad in der Kleinwohnung. Westf. Wohnungsbl. **4** (1930).
- LEMMEL, A.: Untersuchungen der Abgase von Gasheizrichtungen auf Kohlenoxyd-gehalt. Gesdh.ing. **45**, 29 (1922).

- LIESE, W.: Über die Beziehungen zwischen Wärmeabfluß und Wärmespeicherung bei verschieden isolierten Wänden. *Z. Hyg.* **98** (1922).
- u. F. WEIGMANN: Wohnung. In GOTSCHLICH'S Handbuch der hygienischen Untersuchungsmethoden, Bd. 3 (1929).
- LIPINSKI, R.: Das Wohnungsproblem in Gegenwart und Zukunft. Vortrag, Tagg des Revisionsverb. gemeinnützig. Baugenoss. Deutschlands. Schwerin, 7. Sept. 1929.
- LISSITZKY, E.: Rußland, in GANTNER: Neues Bauen in der Welt, Bd. 1. Wien: A. Scholl & Co. 1930.
- Local authorities and housing. The „universal“ system of reinforced poured concrete konstruktion. *Surveyor* **71**, 1834 (1927).
- LÜBBERT, W.: Rationeller Wohnungsbau. Typ/Norm, Arbeitsgemeinschaft für Rationalisierung im Bauwesen. Berlin: Beuth-Verlag 1926.
- LÜBKE, A.: Neues Wohnen in Sowjetrußland. *Die Baugilde* **19** (1930).
- LÜDECKE, G.: Südbelichtung der Wohnräume im Einfamilienreihenhaus. *Die Baugilde* **16** (1930).
- LÜTGE, FR.: Die Ausgaben für Wohnungsmiete nach neueren haushaltungsstatistischen Erhebungen. *Z. Wohnungsw.* **27**, 18 (1930).
- LUTHARDT: Die Landesbauordnung in Thüringen, 2. Sept. 1930. *Bauwirtsch. u. Baur.* Nr. **43**, Beil. *Dtsch. B. Z.* **87/88** (1930).
- LUYS, G.: Du danger des chauffe-bains à gaz. *Clinique* **21**, 75 (1926).
- MALMENDIER, C.: Einfluß der Temperaturerhöhung auf die physikalische und chemische Beschaffenheit der Luft und die dadurch bedingten hygienischen Rückwirkungen. *Gesdh.ing.* **51**, 19 (1928).
- MARX, A. (1): Warmwasserheizung mit mäßig beschleunigtem Umlauf. *Gesdh.ing.* **48**, 9 (1925).
- (2): Die Einzelwohnungs-Zentralheizung im Siedlungsbau. *Gesdh.ing.* **1**, Sonderh. (1930).
- MATSCHEWSKY, W.: Über Kondensation des Luftwasserdampfes in den die Gebäudräume umschließenden Bauteilen und Bekämpfung des Feuchtwerdens der Wände und Decken. *Gesdh.ing.* **50**, 7 (1927).
- MAY, E.: Mechanisierung des Wohnungsbaues in Frankfurt a. M. *Bauw.* **17**, 45 (1926).
- W.: Land und Verkehrshygiene, in RUBNER, v. GRUBER u. FICKER, Handbuch der Hygiene, Bd. 2, Abt. 1 (1927).
- MEBES, EMMERICH u. BRENNER: Laubenganghäuser in Berlin-Steglitz. *Der Baumeister* **28**, 11 (1930).
- MEIER, K. (1): Die Heizfrage im Wohnungsbau. *Gesdh.ing.* **49**, 13 (1926).
- (2): Wirkungsweise und Wirkungsgrad der Radiatoren. *Gesdh.ing.* **50**, 5 (1927).
- MEIER-OBERIST: Bauliche und städtebauliche Aufgaben der Farbe. *Stadtbaukunst* **11** (1929/30).
- MEYER, E.: Wohnungsgestaltung und Hauswirtschaft. *Dtsch. Z. öff. Gesdh.pfl.* **4**, 1—4 (1928).
- MICHEL: *Dtsch. Baukal.* **1929**.
- MILLARD, C. K.: Housing overcrowding in slums and how to remedy it. *M. Officier* **42** (1929).
- MOHR, O.: Hausklärgruben. Heidelberg: Fachpresse-Verlag 1928.
- MÖHRING, BR.: Das Laubenhaus. *Der Städtebau* **14**, 12.
- MOLL, FR.: Die Bedeutung des Sublimats auf Holzimprägnierungsmittel. *Z. angew. Chem.* **40**, 41 (1927).
- MÖRS DORF: Die Erkrankung des eingebauten Holzes an Hausschwamm und dessen Bekämpfung. Konstruktion u. Ausführung Nr. 9, Beil. z. *Dtsch. B. Z.* **36** (1930).
- MOTZKO, L.: Wirkung ruhender Luftschichten im Mauerwerk. *Gesdh.ing.* **50**, 4 (1927).
- MÜLLER (Berlin): Eine neue Bauweise. *Mitt. dtsh. Aussch. wirtsch. Bauen* **4**, 10 (1927). Beil. *Schles. Heim* **8**, 11 (1927).
- E.: Steinkohlenteer, Teerpech und Asphalt als Straßenbaustoff. *Gas- u. Wasserfach* **69**, 3 (1926).
- MUNTNER, S.: Über Luftbefeuchtung. *Gesdh.ing.* **49**, 13 (1926).
- MUSIL, FR.: Das Wohnungswesen Englands. *Kom. Ver.igg Wohnungsw.* München **1929**, H. 10.
- MUTHESIUS, H. (1): Kleinhaus und Kleinsiedlung. München 1918.

- MUTHESIUS, H. (2): Neue Bauweise. Archit. u. Ing.-Ver. Berlin, Sonderbeil. Dtsch. Bauweisen. **4**, 1 (1928).
- NEISSER, M.: Das flache Dach vom Standpunkte der Hygiene. Das neue Frankfurt, **1**, 7 (1927).
- NENNING: Moderne Holzbauweisen, Schriftenreihe d. Rhein.-Westfäl. Baugewerbe., 3. Aufl., 1928.
- NEUMANN, R. O.: Wohnbauten der Menschheit. Techn. Gemeindebl. **28**, 22 (1925).
- NEUMARK, E.: Ultraviolett durchlässiges Fensterglas. Seine Prüfung und Anwendungsmöglichkeiten. Dtsch. Z. öff. Gesdh.pfl. **4**, 98—100 (1928).
- NEUTRA, R.: Amerika, in GANTHNER'S Neues Bauen in der Welt Bd. 2. Wien: A. Scholl & Co. 1930.
- New methods of house construction. Surveyor **70**, 1802 (1926).
- NOBISCH: Die zentralen Wirtschaftseinrichtungen. Vortr. 10. Jub.-Tagg Dtsch. Aussch. wirtsch. Bauen 27.—29. Sept. 1930, Karlsruhe.
- NUCK, K. (1): Praktische Erfahrungen über das Verhalten von Kleinhäusern aus „Ersatzbaustoffen“. Z. Hyg. **99**, 4 (1923).
- (2): Untersuchungen über Wandisolationen unter sommerlichen Verhältnissen. Z. Hyg. **99**, 4 (1923).
- (3): Untersuchungen über die Wärmeökonomie isolierter und nicht isolierter Siedlungsbauten in hygienischer und wirtschaftlicher Beziehung. Z. Hyg. **105**, 1 (1925).
- (4): Experimentelle Untersuchungen über Schallisolierung bei Decken und Wänden im Hausbau. Arch. f. Hyg. **103** (1930).
- NUSSBAUM, H. CHR. (1): Das Wohnhaus und seine Hygiene. Leipzig 1909.
- (2): Die übermäßigen Kosten der Heizung, Speisebereitung und Beleuchtung, ihre Wirkung auf die Wohnungsnot. Gesdh.ing. **45**, 40 (1922).
- (3): Zentralheizung und Wärmeschutz der Gebäude. Gesdh.ing. **47**, 15, 17 (1924).
- (4): Der gesundheitliche Wert des Schwemmsteinhauses. Gesdh.ing. **50**, 6 (1927).
- (5): Hygienische Vorteile im Städtebau. Dtsch. Bauw. **4**, 6 (1928).
- OGATA, M.: Die Bedeutung der Wandisolation für die Wärmewirtschaft im Hausbau. Z. Hyg. **104**, 1/2 (1925).
- ODD, J. J. P.: Der „Wohn-Ford“ in Rotterdam. Der Baumeister **28**, 11 (1930).
- PASSAUER: Wohn- und Nebenräume und ihre Anordnung nach hygienischen und wärmewirtschaftlichen Gesichtspunkten. Neubau. **8**, 10 (1926).
- PENNEWITZ, E.: Die wirksamen Stoffe der Holzkonservierungsmittel. Z. Desinf. **23**, 2 (1931).
- PETRÉN, K.: Les différentes formes de l'arsenicisme et en particulier de l'arsenicisme provenant de l'habitation ou des objects domestiques. Paris: Masson et Cie. 1926.
- PETRY, W.: Gedanken über den Betonstraßenbau in Deutschland. Stadt u. Siedlung, Beil. **4**, Dtsch. B. Z. **65**, 17/18 (1931).
- PLENZ, F.: Moderne Gasheizöfen. Gas- u. Wasserfach **66**, 43 (1923).
- POHLMANN, H.: Zerlegbare Häuser aus fabrikmäßig hergestellten Bauteilen. Schnellere Errichtung trockener Bauten. Bauw. **17**, 24 (1926).
- PRAUSNITZ, K.: Wohnungshygiene, in RUBNER, v. GRUBER u. FICKER, Handbuch der Hygiene, Bd. 2, 1. 1927.
- RADING, A.: Probleme des Bauens. Potsdam: Müller & Kiepenheuer 1928.
- RAISCH, E.: Die Wärme- und Luftdurchlässigkeit von Fenstern verschiedener Konstruktion. Gesdh.ing. **45**, 9 (1922).
- RAPPAPORT, PH. A.: Die Bedeutung der Freiflächen in der heutigen Stadtverwaltung. Stadt u. Siedlung usw. Nr 18, Beil. Dtsch. B. Z. **64**, Nr 97/98 (1930).
- RASHKOVICH, S.: La crise du logement. Ann. Hyg. publ. et Méd. lég. **4**, 577—594 (1928).
- RASKIN, M.: Die Ergebnisse einer sanitären Untersuchung der Kellerwohnungen in Kremen-schug. Profil. Med. (russ.) **8**, 6 (1929).
- RASSER, E. O.: Holzimprägnierung mit „Fluralsil“. Bayer. Ind.bl. **114**, 113—114 (1928).
- RATH, A.: Die Wohnungsaufsicht. WEYLS Handbuch der Hygiene, Bd. **4**, Abt. 1. 1912.
- RAUSCHENBERG, FR. W.: Klossetsitze aus Sperrholz. Dtsch. B. Z. **64**, 103/104 (1930).
- RECKNAGEL, G.: Lüftung, in RUBNER, v. GRUBER u. FICKER, Handbuch der Hygiene Bd. 2, Abs. 1. 1927.
- REICHOW, H.: Die Industrie im Dienste der Bau- und Wohnungshygiene. Nach dem Stande der internationalen Hygiene-Ausstellung, Dresden 1930. Konstruktion u. Ausführung Beil. Nr 16 z. Dtsch. B. Z. **64**, 71/72 (1930).

- Reichsgrundsätze für den Kleinwohnungsbau. Reichsgesetzbl. **1**, 517 (1931).
- REIHER, H.: Entwurf für Forderungen im Wohnungsbau hinsichtlich Schallsicherheit und Wärmeschutz. *Gesdh.ing.* **51**, 46 (1928).
- RICHTER, A.: Die Wirtschaftlichkeit der Dachformen. Vortr. 3. Reichsverb.tagg Görlitz, am 14. u. 15. Febr. 1927.
- ROM: Die Kleinhaussiedlung am Flusse Aniene. *Zbl. Bauverw.* **46**, 7 (1926).
- ROOSE, HOLGER: Erfahrungen über den thermo-elektrischen Wärmehähler für Warmwasserheizungen. *Gesdh.ing.* **48**, 31 (1925).
- ROUSSEL, F.: La crise du logement et de l'hygiène. Le nouveau programme législatif. (Loi du 13. juillet 1928; loi Loucheur). *Progrès méd.* **2**, 1899—1906 (1928).
- RUHSTRAT: Was jedermann vom Feuer wissen sollte. München: Ph. L. Jung 1925.
- RYVES, R.: Wooden houses. Building materials of affecting health-merits of light-structures points in favour of Wooden houses. *Surveyor* **67**, 1723 (1925).
- SAINT-MAURICE, DE: La famille nombreuse et l'habitation. *Rev. d'Hyg.* **44**, 12 (1922).
- SALMONY, A.: Heilkräftige Fensterscheiben für Wohn- und Arbeitsräume. *Dtsch. Bauw.* **4**, 5 (1928).
- SANDBERG, J.: Die Elektrizitätsversorgung Norwegens. *Wasser- u. Gasfach* **14**, 1 (1923).
- SANDVOSS, H.: Wärmehähler, System SANDVOSS-SCHILLING. *Gesdh.ing.* **50**, 29 (1927).
- SCHAAF, H.: Die gemeinnützigen Bauvereinigungen Deutschlands in der Nachkriegszeit. Selbstverl. Hannover 1926.
- SCHACHNER, R.: Gesundheitstechnik im Hausbau. München-Berlin: R. Oldenbourg 1926.
- SCHÄFER, FR.: Elektrizität- und Gaswettbewerb auf dem Gebiete der Wärmeversorgung. *Gas- u. Wasserfach* **68**, 30 (1925).
- SCHANZ, FR. (1): Der Gehalt des Lichtes an Ultraviolett. II. *Graefes Arch.* **107**, 2/3 (1922).
— (2): Der Gehalt des Lichtes an Ultraviolett und seine Bedeutung für lichtbiologische Vorgänge. Sonderdruck. *Z. Beleuchtungsw.* **28** (1922).
- SCHIEDT, A.: Wichtige Aufgaben der Gegenwart und Zukunft auf dem Gebiete des deutschen Wohnwesens. *Volkswohlf.* **10**, 459—468 (1929).
- SCHENKEL: Die Wohnungsbaufrage als Kulturproblem. *Bauwirtsch. Nachr.* **9**, 6/7 (1930).
- SCHUEVERMANN: Zur heutigen Straßenpflege nach wirtschaftlichen und gesundheitlichen Grundsätzen. *Techn. Gemeindebl.* **25**, 8, 9 (1922).
- SCHINDOWSKI, M.: Das Wohnhaus, RUBNER, v. GRUBER u. FICKERS Handbuch der Hygiene, Bd. 2, Abt. 1. 1927.
- SCHLAGENSCHIEDT: Stein, Holz u. Eisen 1930.
- SCHMIDT, E. (1): Über einen Wärmeflußmesser. *Bayer. Ind.bl.* **108** (1922).
— (2): Regeln für die Berechnung des Wärmebedarfs von Gebäuden und für die Berechnung der Kessel- und Heizkörpergrößen von Heizungsanlagen, 1929. Selbstverl. d. Zentralheizungsindustrie E. V. Berlin W. 9.
— FR. (1): Wohnungsbau in England (Ergebnisse einer Studienreise). *Reichsarb.bl.* **8**, 439—442, II 457—460 (1928).
— (2): Eine Außenganghaus-Kolonie aus dem vorigen Jahrhundert. *Die Wohnung* **7** (1930).
— K.: Die Wirtschaftlichkeitsberechnung als Grundlage zur Wahl des Heizungs- und Warmwasserbereitungssystems bei Kleinwohnungen. *Dtsch. Bauw.* **5**, 1 (1929).
— O. (1): Vorschläge zur Normierung von Kleinstwohnungen für große Familien. *Mod. Wohnbau*, Beil. z. *Dtsch. B. Z.* **62**, 4 (1928).
— (2): Das Dielenhaus. *Beil. z. Dtsch. B. Z.* **63**, 36 (1929).
— (3): Eine neue Lüftungsart für Krankenhäuser und Schulen. *Konstruktion und Ausführung* Nr. 18, 1930, *Beil. Dtsch. B. Z.* **85/86** (1930).
— (4): Die variable Kleinstwohnung im Laubenganghaus. *Bauwirtsch. u. Baurecht.* *Beil.* **9** *Dtsch. B. Z.* **65**, 19/20 (1931).
— P.: Tut das deutsche Volk seine Pflicht in der Schaffung neuen Wohnraumes. *Gesdh.ing.* **48**, 25 (1925).
- SCHMITT, L. FR.: Kritische Betrachtungen über ländliche Bauweisen. *Bauwirtsch. Nachr.* **9**, 6/7 (1930).
— P. (1): Die Besonnungsverhältnisse am Einzel-, Doppel- und Reihnhaus. *Gesdh.ing.* **35** (1930).
— (2): Die Bedeutung der Klimaforschung für den Städtebau. *Zbl. Bauverwalt.* **51**, 4 (1931).

- SCHMUCKLER: Der Stahlskelettbau. Vortr. Archit. u. Ing.-Ver. Berlin, 20. Okt. 1930.
- SCHNEEGANS, A.: Von der Variabilität der Wohnung. Dtsch. B.Z. **63**, 36 (1929), Beil. Mod. Wohnb. Nr 4.
- SCHOLZ, W.: Arbeitsschau für Heiz- und Kochanlagen in Preußen. Volkswohlf. **11** (1930).
- SCHONERT, E.: Allerlei aus der Stadt der Wolkenkratzer. Archit. u. Ing.-Ver. Berlin, Beil. Dtsch. Bauw. **4**, 7 (1928).
- SCHÖNFELDER, L.: Die hygienische Seite des Städtebaues, in Selter, Grundriß der Hygiene, Bd. 2. Dresden u. Leipzig: Theodor Steinkopff 1920.
- SCHRÖDER, J.: Wohnungsfürsorge für kinderreiche Familien. Arch. soz. Hyg. **4**, 260—263 (1929).
- SCHULECK, zit. R. POSSEK: Natürliche Beleuchtung, RUBNER, v. GRUBER u. FICKERS Handbuch der Hygiene, Bd. 2, Abt. 1. 1927.
- SCHULTZENSTEIN, H. G.: Der baupolizeiliche Feuerschutz in Wohngebäuden für Stadt und Land. Berlin: A. W. Hayns Erben 1930.
- SCHULZ: Betriebskostenvergleich der verschiedenen Wohnraumheizungen. Gesdh.ing. **51**, 38/39 (1928).
- SCHULZE, A.: Die Wärmewirtschaft in der Miethaus-Zentralheizung. Gesdh.ing. **45**, 38 (1922).
- SCHUMACHER, M. (1): Der Anschluß von Badegasöfen an Kamine. Gas- u. Wasserfach **1**, 309—310 (1929).
- (2): Dringende Forderungen des Reichswirtschaftsrates zur Finanzierung des Wohnungsbaues. Z. Wohnungsw. **28**, 8 (1930).
- SCHUSTER, FR.: Ein Möbelbuch. Frankfurt a. M.: Englert & Schlosser 1930.
- SCHWALBE, SCHEPP u. BERLING: Studien zur Holzkonservierung. Z. angew. Chem. **40**, 4 (1927).
- SCHWAN, BR.: Die Wohnungsnot und das Wohnungselend in Deutschland. Berlin: C. Heymann 1929.
- SCHWARZ, FREI u. DECKERT: Über Gasbadeöfen und die erforderliche Badezimmergröße. (I. Mitt.) Gas- u. Wasserfach **73**, 1 (1930).
- Schweizerische Wohnungsausstellung in Basel. Wohnkolonie Eglisee. Der Baumeister **28**, 11 (1930).
- SEIBERL, E.: Die Kachelofen-Mehrzimmerheizung. Zentrale d. Dtsch. Ofensetzergerwerbes, München 1930.
- SEIDEL, E.: Der Holzskelettbau in der Siedlung der Leipziger Baumesse. Konstr. u. Ausführ. Beil. **3**. D. B. Z. **65**, 15/16 (1931).
- SEIDLER: Einkommen und Neubaumieten. Schriftt. d. Bdes. Dtsch. Mietervereine, Dresden-Neustadt 1929.
- SEITZ, A.: Über schädigende Wirkung des Lichtes auf das Auge. Dtsch. ophthalm. Wschr. **14**, 27 (1928).
- SELLER, H.: Die Wohnungsfrage in Frankreich. Kom. Ver.igg. Wohnungsw. München **1929**, H. 10.
- SELTHER, H.: Grundriß der Hygiene, Bd. 2. Dresden-Leipzig 1920.
- SIEDLER: Das Ausfachungsmaterial des Stahlskelettbau. Vortr. 10. Jub.-Tagg dtsch. Aussch. wirtsch. Bauen Karlsruhe, 27.—29. Sept. 1930.
- SIELKEN, H.: Leichtbeton-Siedlungsbauten in Holland und Irland. Dtsch. Bauw. **3**, 2 (1927).
- SIEWERT: Techn. Bau-Nachschlagbuch. Dtsch. Baukal. **59 II** (1931).
- SINN, H.: Versuche zur Verringerung der Betriebskosten eines Dampferheizwerkes und über den Wärme-Mehrbedarf eines geheizten Raumes infolge von Windanfall. Gesdh.-ing. **47**, 15 (1924).
- SMITH, R.: Das Wohnungswesen Englands. Kom. Ver.igg. Wohnungsw. München **1929**, H. 10.
- SOLINUS, H.: Die Bauzonenordnung für Kleinstadt und Landgemeinde. Berlin: C. Heymann 1926.
- SONNTAG, R.: Lehmbauweisen und Erfahrungen mit Lehmbauten in Soran und Zepernick bei Berlin nebst allgemeine Gesichtspunkte. Zbl. Bauverw. **42**, 19 (1922).
- SPALECK, P. (1): Raumheizung mit Gas oder Elektrizität. Gas- u. Wasserfach **68**, 31 (1925).
- (2): Abgase der Gasgeräte und ihre Abführung. Gas- u. Wasserfach **70**, 23 (1927).

- SPIEGEL, H. (1): Stahlbauten. Wissen u. Fortschr. Juli 1928.
 — (2): Die Auflösung der ungegliederten Gebäudekonstruktion durch den Skeletbau. Konstrukt. u. Ausfüh. Nr 5. Beil. Dtsch. B. Z. **65**, 25/26 (1931).
- SPITTA, O.: Grundriß der Hygiene. Berlin: Julius Springer 1920.
- SPOELGEN (1): Beschränkung der Wohnungsgröße. Gesdh.ing. **50**, 21 (1927).
 — (2): Die neue Wohnung. Dtsch. Z. öff. Gesdh.pfl. **4**, 1—4 (1928).
- SPULER, R.: Zur Frage der Schädlichkeit der ultravioletten Strahlen. Z.-Ztg Ophthalm. u. Mech. **47**, 13 (1926).
- STAV u. WÖLFLE: Neues Bauen auf dem Lande. Altona (Elbe): Köbner & Co.
- STEGEMANN, R. (1): Heizfragen im neuen Bauen. 13. Kongr. Heiz. u. Lüft. **1930**.
 — (2): Vom wirtschaftlichen Bauen. 5. Folge. Dresden: O. Laube 1930.
- STEIN: Zum „Kleinwohnungsideal“. Bauwelt **5** (1931).
- STRACHE, H.: Die Verwendung von Gas für Beheizung von Gebäuderäumen. Gesdh.ing. **18**, 7 (1925).
 — u. HILLER: Über neuere Kocheruntersuchungen. Gas- u. Wasserfach **69**, 16 (1926).
- STRUENSEE u. SCHUSTER: Neues über Kocheruntersuchungen. Gas- u. Wasserfach **70**, 53 (1927).
- STRÜBBEN, J. (1): Die Zukunft der Landesplanung. Ein Mahnruf. Dtsch. Bauw. **4**, 12 (1930).
 — (2): Zit. HÖPFNER.
- SÜPFLE, K.: Hygiene des Straßenverkehrs (Gas, Staub, Lärm). Dtsch. Z. öff. Gesdh.pfl. **5** (1929).
- Tagesfragen des Wohnungswesens. Die Wohnungsfrage der kinderreichen Familien. Schrift. kom. Ver.igg Wohnungsw. **1929**, H. 11. Berlin: C. Heymann 1929.
- TAUT, BR.: Bauen. Der neue Wohnbau. Leipzig u. Berlin: Klinkhardt & Biermann 1927.
- TEMME, TH.: Der kalttaugfähige Asphaltmisch-Makadam. Stadt u. Siedlung. Beil. 4. Dtsch. B. Z. **65**, 17/18 (1931).
- THIESING, H.: Beseitigung der festen Abfallstoffe, RUBNER, v. GRUBER u. FICKERS Handbuch der Hygiene, Bd. 2, Abt. 1. 1927.
- THOMAS, K.: Die Wärmeabgabe des Radiators. München: R. Oldenbourg 1928.
- TILING: Chronische Arsenvergiftung durch eine Tapete, Purpura rheumatica. Dtsch. med. Wschr. **52**, 50 (1926).
- TISCHER, K. H. u. H. G. FRÜHLING: Wohnraum-Tagesbeleuchtung in ihrer Abhängigkeit von der Größe und Anordnung der Fenster. Bauwelt **22**, 2 (1931).
- TISDALL and BROWN: Seasonal variation of the antirachitic effect of sunshine. Amer. J. Dis. Childr. **34**, 5 (1927).
- TOWNROE, B. S.: Housing slum problem in Great Britain. J. State Med. **38** (1930).
- TRIEBEL, W.: Der Wohnungsbau in Schweden. Die Wohnung **12** (1930).
- UNWIN, R.: Grundlagen des Städtebaus, nebst Ergänzung, Übersetzung von L. MAX LEAN. Berlin: Otto Baumgärtel 1930.
- Über elektrisches Kochen, insbesondere auf dem Sevisherd. Zbl. Bauverw. **43**, 65/66 (1923).
- VIGNOLES, W. A.: Hygienic aspect of electricity in the home. Surveyor **64**, 1650 (1923).
- VINCKE, E.: Das Wohnungsproblem Belgiens. Kom. Ver.igg Wohnungsw. München **1929**, H. 10.
- VOCKE, W.: Die heutige Stellung des Zentralheizungsfachmannes zur Gasheizung. Gesdh.-ing. **48**, 7 (1915).
- VOGT, A.: Zit. HARTINGER.
- VOLKMANN (1): Landwirtschaftliche Bauweisen. Dtsch. Baukal. **59 II** (1931).
 — (2): Die Normung im Hochbau. Dtsch. Baukal. **59 II** (1931).
- WACHSMANN, K.: Holzbauhaus (Technik und Gestaltung). Berlin: E. Warmuth, A.-G. 1930.
- WAGNER (1): Kleinstwohnung oder Standardwohnung. Bauwirtsch. Nachr. **2**, 26 (1930).
 — (2): Amerikanischer Städtebau. Dtsch. B. Z. 53/54, Beil. Stadt u. Siedl., Nr 9 (1930).
- WAGNER-SPEYER: Wohnung und Siedlung. Techn. Gemeindebl. **31** (1928).
- WAHL, L.: Neuartige Fachwerkhäuser. Zbl. Bauverw. **43**, 5/6 (1923).
- WATTJES (1): Nieuw-Nederlandsche Bowkunst, 1929.
 — (2): Villen und Landhäuser in Europa und Amerika. Uitgevers-Maatschappij „Kosmos“, 1930.
- WEISBACH, W.: Wohnungswirtsch. **1** (1930).

- WIEDEMANN, TH.: Möglichkeit elektrischer Raumheizung in Deutschland. *Gesdh.ing.* **48**, 19 (1925).
- WIEDERMANN, FR.: Das Bauernhaus als Schlüssel zur Siedlungskunde. *Schule u. Elternhaus* **19** (1930).
- WIEPRECHT, W. O. V.: Wärmeschutz im Hochbau. *Gesdh.ing.* **48**, 33, 34, 47 (1925).
- WIERZ, M. (1): Die Berechnung der Etagenwarmwasserheizung. *Gesdh.ing.* **47**, 32 (1924).
— (2): Warmwasserheizung mit beschleunigtem Umlauf. *Gesdh.ing.* **48**, 2 (1925).
- WILBRUCH: Die Bekämpfung der Holzschädlinge. *Konstrukt. u. Ausführ. Beil. 3. Dtsch. B. Z.* **65**, 15/16 (1931).
- WILHELMI, J.: Biologische Bemerkungen zur Wohnungshygiene in Gartenstädten. *Gesdh.ing.* **45**, 52 (1922).
- WILKE, W.: Ölfeuerung. Vortrag 13. Kongr. Heiz. u. Lüft. **1930**.
- WITTE: Hilfswissenschaften der Technik. *Dtsch. Baukal.* **59 II** (1931).
- WITTFELD: Wärmemesser für Mietswohnungen mit Warmwasserheizung. *Gesdh.ing.* **45** (1922).
- WOLF, G. (1): Leitsätze für Baufarben-Pläne. Vortrag 2. Tagg Bund. Förd. d. Farbe im Städtebild Augsburg, 25. Sept. 1927.
— (2): Schwarz und weiß und farbig. *Die farbige Stadt* **1930**, H. 8.
- WOLMER: Über die rationelle Ausnützung des Sonnenlichtes in der Wohnung. *Beil. z. Baumeister* **28**, 11 (1930).
- WOLZ: Das zusätzliche Wohnungsbauprogramm als Glied der Reichswohnungspolitik. *Die Wohnung* **1930**, H. 9.
- ZARUBA, F.: Der Windanfall. *Gesdh.ing.* **45**, 9 (1922).
Zentralstelle für Volkswohlfahrt. Wohnungsaufsicht und Wohnungspflege. Berlin: C. Heymann 1918.
- ZIMMERMANN, M.: Über die Durchlässigkeit verschiedener Glassorten für ultraviolette Strahlen. *Klin. Wschr.* **6**, 50 (1927).

Namenverzeichnis.

Die fettgedruckten Zahlen weisen auf die Literaturverzeichnisse hin, die Zahlen in gewöhnlichem Druck auf die Anführungen im Text.

- Abel, R. **797**.
 Abraham, L. 680, **706**.
 Abrami **639**.
 Abramson, L. 655, **700**.
 Achard 565, **634**.
 Achucaro 291, 292, 413.
 Acosta **635**.
 Adam, A. 60, **123**, 176, 198, 208, **253**.
 Adams 269, **462**.
 Adamy, G. 538, 545, 548, 561, 564, 569, 573, 574, 584, 585, 588, 589, 590, 591, 592, 593, 594, 595, 628, **632**, **634**.
 Adler **264**.
 — A. **123**.
 Agulnik, F. 515, **523**.
 Aidin, R. 227, **253**.
 Ajetto **632**.
 Alabern **632**.
 Albescu, V. **713**.
 Aldershoff 694.
 — H. 354, **463**.
 Alexandrowa-Portnjagina, L. W. **710**.
 Alexeev, G. 686, **700**.
 Allard 548, **632**.
 Allison, S. F. 663, **713**.
 Almquist 438, 448.
 Alston 169, 243, **253**.
 Altherthum, H. **715**.
 Althoff **797**.
 Alton 537, 555.
 Alzheimer 310, 328, 399.
 Amelung 51.
 Amoss 7, 11, 140, 144.
 — H. L. **253**.
 Amzel, R. 140, **253**.
 Andersen, C. W. 17, 18, 28, **29**.
 — M. 677, 680, **700**.
 Anderson, J. I. **700**.
 — W. T. **733**, **799**.
 Ando, K. 669, 674, 675, **700**.
 Andrewes 619.
 Anguenitski, I. 89, 93, 112, **128**.
 Annovazi 38,
 Anthony, B. **700**.
 Aoyama, K. 73, **123**, **124**.
 Aranovskij **798**.
 Arena 112.
 Arima, R. 73, **123**, **124**.
 Aristia 104, 105, **123**.
 Ariza 111.
 Arloing 48, **123**.
 Arlyle Noble 148.
 Armstrong, Ch. 549, 561, 563, 564, 565, 566, 567, 568, 569, 570, 571, 575, 595, 596, 602, 604, 605, 606, 607, 622, 627, 628, **632**, **633**.
 — R. R. **253**.
 Armuzzi 274, 277, 281, 282, 299, 300, **459**, **461**.
 Arndt 7.
 Arnold 602.
 — A. 781, **797**.
 Aronson, H. 641, 676, **700**.
 Aschaffenburg **460**.
 Ascher **700**.
 Aschoff 209, 211.
 Ascoli 87, 102, 107, 111, 113.
 — Albert **123**.
 Askanazy, M. 399, **462**.
 Assis 88, 102, 103.
 Atwater, R. M. 158, 159, 164, 165, 195, 200, 212, **262**, **263**.
 Aubertin 89.
 Aufrecht 177, 207, **632**.
 Austin 214, 222, **255**.
 Avery 140, 144, 147, 149, 156, 157, 167, 188, 200, 219, 232, 233, 243, 244, **254**, **256**.
 — M. S. **713**.
 — Oswald T. **256**, **259**, **265**.
 — O. T. 642, 684, **705**.
 Aviragnet 110.
 Aycock 495.
 Ayrignac **636**.
 Azai 112.
 Bacchiotti, A. **700**.
 Bachem 536, 558, 562, 563, 574, 584, **632**.
 Bachmann 702.
 — W. **254**.
 Badger, L. F. 556, 562, 563, 569, **632**.
 Baer 102.
 Baerthlein, Karl 225, **254**.
 Baessler, F. 783, **797**.
 Baggot, S. C. 724, **797**.
 Baginsky, A. 640, 642, **700**.
 Bail 45.
 Bailey, G. Howard **254**, **257**.
 Bailly 87, 98, 101, 120.
 Bainbridge 602, **632**.
 Balcke, H. **797**.
 Baldwin **255**.
 — E. 47, 48, 64, 66, **124**.
 — H. C. 150, 168, 173, 188, 189, 195, 247, **254**, **255**.
 Balke 783.
 Ballonius 466.
 Balmain, A. R. 690, **700**.
 Balozet 97, 98.
 Balteanu 658, 676, 680, 681.
 Balthazard **637**.
 Bandel, R. 508, **523**.
 Bang, O. 16, 17, 18, 26, 28, **29**.
 Bankin 88, 102.
 Banks, C. 682, **700**.
 Banshaf 240, 241.
 Banti 534, **632**.
 Banzhaf **254**.
 Bar, M. 102, **124**.
 Barach, Alvan L. 217, 224, **254**.
 Barbeau, G. 103, **124**.
 Bardach, M. 688, **700**, **714**.
 Bardenhauer 532.
 Barile 16.
 Barker, A. H. 782, **797**.
 Barlach 782, **797**.
 Barnad 29.
 Baron, J. 113, **124**.
 Barros, Enrique 529, 531, 538, 539, 540, 541, 550, 552, 554, 558, 565, 566, 568, 569, 575, 577, 589, 590, 593, 594, **632**.
 Baruch, Hermann B. 233, **256**.
 Baschenin, W. A. 519, **523**.
 Bassauer 764.
 Battaglia 16, 17, 28, **29**.
 Batz 761, **797**.
 Baudouin 112.
 Bauer 192, 200, 686.
 — John T. **254**.
 Baumeister 731, **797**.
 Baumgarten, P. 45, 46, **124**.
 Baumgartner, L. 656, 676, **700**, **715**.
 Bauwiche 732.

- Bauza, Julio A. 112, 124.
 Baxter, E. M. 654, 712.
 Baydakowa 88.
 Bayon 16.
 Bazilevskaja, L. 683, 700.
 Beaujean 249.
 Beck, A. 6, 8, 12.
 — O. 700.
 — W. 632.
 Beddoes, T. P. 536, 632.
 Bedson, S. P. 548, 572, 595,
 596, 604, 605, 606, 608,
 609, 610, 613, 620, 621,
 628, 632.
 Beebe, A. 176.
 Behrendt, W. C. 796, 797.
 Behring, v. 47, 75, 76, 77, 78,
 79, 118.
 Beitzke 177, 204.
 Belezky, W. K. 331, 459.
 Belikoff, P. F. 655, 701.
 Beljkind, L. 734, 797.
 Belonovsky, G. D. 701.
 Benda 118.
 Beneden, van 103, 111.
 Benjamin, B. 591, 592, 638.
 Benjaminson, E. 701.
 Benson 197.
 — W. T. 701.
 Benz, H. J. 214, 254.
 Béraud, A. 124.
 Beresnew, A. 701.
 Berg, van den 103, 111.
 Bergé, A. 644, 701.
 Bergel, S. 299, 300, 329, 416,
 459.
 Berger 142, 174, 197, 254, 264.
 — Erwin 42.
 Berghaus 114.
 Bergmann, G. v. 251, 264,
 517.
 Berliner 504, 505.
 — M. 523.
 Berling 737, 805.
 Berlitz 780, 797.
 Bermann, G. 632.
 Bernard, Léon 103, 124.
 Bernhard, R. 797.
 Bernhardt, E. 701.
 Bernheimer, W. 797.
 Bernonilli, H. 797.
 Bernstein, F. 504, 523.
 — H. 748, 779, 797.
 Berry, G. P. 572, 577, 579,
 591, 592, 596, 607, 608,
 638.
 Bertelsmann, W. 773, 797,
 798.
 Bertillon 507.
 Bertoye 89.
 Besançon 45, 124.
 — 689.
 Besredka 679.
 Bessau, G. 68, 124.
 Besson, A. 632.
 Bethe 290.
 Béthoux, L. 680, 701.
 Bette, C. 733, 734, 798.
 Bieling 46, 47, 69, 124.
 Bieling, R. 668, 701.
 Bielschowsky, M. 327, 459.
 Bier 602.
 Birch-Hirschfeld 735, 798.
 Birkhaug, K. E. 654, 683, 701.
 Bize, P. R. 678, 699, 712.
 Blacklock 462.
 Blagoweschtschenskij, N. N.
 701.
 Blake 144, 147, 204, 212, 221,
 243, 254, 255.
 — F. G. 645, 701, 717.
 — Fr. G. 264.
 Blanc 103, 111.
 Bland, J. O. W. 632.
 Blanquinque 565, 632.
 Blasy 249.
 Blechmann, G. 124.
 Bleeken 761, 798.
 Blenz 783.
 Bliss, W. 642, 643, 676, 701, 705.
 Block, Fr. 739, 798.
 Bloomfield 438.
 Blümel 114.
 Blumenberg, W. 61, 62, 87,
 100, 124.
 Bocchini 101.
 Bochalli 51.
 Bodelschwingh 724.
 Boeckel, L. van 118, 128, 129.
 Boecker 68, 519.
 Böhme 632.
 Boer, H. D. 88, 97, 124.
 Böse, Fr. 786, 798.
 Bogdanowicz, J. 701.
 Boggs 632.
 Boissière 102.
 Bokay, J. v. 654, 701.
 Bonacconi Bottiglieri, Lina 124.
 Bonacorsi 112.
 Bonciu, O. 678, 681, 683, 684,
 701, 703.
 Bonhoff 5.
 Bonnahon, J. 192, 254.
 Bonnet 45.
 — H. 656, 657, 704.
 Boquet, A. 60, 64, 70, 97, 99,
 124.
 Borda 327, 337, 459.
 Bordet 680.
 Bordzilowskaja, N. P. 707.
 Borghat, van der 721, 798.
 Bormann, F. v. 671, 689, 701.
 Bornstedt, Silvia von 17, 22.
 Borrel 215.
 Borst, M. 361, 462.
 Bortz, E. L. 632.
 Bottiglien 112.
 Bouet, G. 669, 714.
 Bouffanais 639.
 Bourcart, A. 713.
 Boyer, John 237, 267.
 Brabbée 783.
 Brachmann, D. S. 80, 124.
 Bradfor Greene 632.
 Braeuning, H. 58, 59, 81, 114,
 124.
 Branch 654, 701.
 — Arnold 68, 72, 129.
 Brand, W. 248, 254.
 Branden, F. van den 254.
 Brandenburg, K. 251.
 Branham, Sara E. 596, 602,
 604, 606, 607, 632, 633.
 Brauer 126.
 — 538, 548, 555, 569.
 Braun 655, 657, 716.
 Braxton Hicks 462.
 Brehm 553, 633.
 Breinl, F. 124, 701.
 Breinle 53.
 Brenner 765, 802.
 Breton 664.
 Bretzke 738, 798.
 Breusch, E. 633.
 Brignolle, A. 112, 124.
 Brill 519, 523.
 Brinet, P. 102, 124.
 Brinkerhoff, N. 703, 704.
 Brinkmann, J. 547, 633.
 Bristol, L. D. 702.
 Brockschmidt, K. 798.
 Brokman, H. 654, 656, 663,
 702.
 Brokmann, H. 504, 524.
 Brown 733, 806.
 — J. H. 262.
 — W. A. 702.
 Bruck 53.
 Brückner 468, 469, 509.
 Brühl, Levi 19.
 Brugsch, Th. 479, 526, 633,
 633, 714.
 Bruhl 260.
 Brundlage, Dean K. 254.
 Bruni 38, 41.
 Brunthaler 702.
 Brunzema, D. 127, 131.
 Brusasco 633.
 Buchanan, G. S. 571, 628, 633.
 Buchholz, Leo 254.
 Bülow, v. 519.
 Bürgeres 144, 158, 255, 478,
 482, 523, 736, 730, 798.
 — J. 71, 73, 124.
 — Th. J. 678, 683, 688, 691,
 693, 702.
 Büscher, J. 448, 462.
 Bugge, A. 763, 798.
 Bull, C. G. 219, 254, 255.
 Bullock, W. E. 448, 462.
 Bullowa, Jesse G. M. 240, 241,
 245, 249, 255, 262.
 Bumke 322, 332, 349.
 Bumzema 121.
 Bunge, W. 783, 798.
 Burgdörfer 729, 798.
 Burgess, Alexander N. 242,
 255.

- Burhans 154, 207, **255**.
 Burnet, Et. **702**.
 Busching, P. 725, **798**.
 Buschke 331, 459.
 — A. 508, 516, **523**.
 Buschmann 88, 111.
 — H. 655, **702**.
 Busse **798**.
 Butterfield 15.
- Cajal, Ramon y 271, 281, 283,
 458.
 Cajar, R. 761, **798**.
 Calder, F. G. **635**.
 Caldwell, E. L. **264**.
 Calmette 18, 40.
 — A. 43, 47, 48, 49, 59, 62, 63,
 64, 65, 74, 76, 79, 80, 81,
 82, 85, 86, 89, 95, 96, 97,
 98, 99, 101, 102, 103, 104,
 105, 106, 107, 108, 109,
 110, 111, 112, 113, 114,
 115, 117, 118, 119, 120,
 121, **123**, **124**, **125**.
 Camden, N. J. 575.
 Cammon 218.
 Camp, O. de la **633**.
 Candido da Silva 315.
 Cannon, P. R. **265**.
 Cantacuzène 103, 111.
 — J. 678, 680, 683, 684, 698,
702, **703**.
 Caparini 15.
 Carbonnières, de 112.
 Careras 585.
 Carlebach, St. 548, 562, 566,
 585, 591, **633**.
 Carlmichael 450.
 Carnot, P. 550, **633**.
 Caronia, G. 693, **703**, **704**.
 Carré 12.
 Carreno 112.
 Cartay **633**.
 Casper, W. 233, **263**.
 Castellanos, A. **255**.
 Castner 732, **798**.
 Castoldi 88, 101.
 Castoli, Franco **125**.
 Catastini **633**.
 Caton, W. P. 654, 655, **705**.
 Caussimon 88.
 Cecil, R. L. 144, 150, 168, 170,
 172, 173, 178, 188, 189,
 195, 204, 207, 209, 214,
 215, 221, 222, 232, 233,
 239, 240, 241, 243, 245,
 247, 250, **254**, **255**.
 Celarek, J. **703**, **715**.
 Cella, F. A. della 45, **125**.
 Celli 486.
 Cestan **637**.
 Chabrol, Etienne **633**.
 Chabrun, J. **718**.
 Chagas 88.
 Chaillons, J. **255**.
- Chambrin, N. **256**.
 Chance 740, **798**.
 Chantemesse **633**.
 Chapin 175, 190, **255**.
 Charcot 364.
 Chargaff, E. 63, **125**.
 Charlton, W. **714**.
 Charrin 45, **125**.
 Chaussinand, Roland 109, 110,
125.
 Cheer, S. N. 153, **263**.
 Chenard 104.
 Cheney 193, **255**.
 Chereffedin 513, **523**.
 Chesney 200.
 — A. M. 53, **125**.
 Chevassut 348.
 — Chatlen 450.
 — K. 451, **462**.
 Chiari 82, 85, 101.
 Chickering 167, 188, 200, 232,
 243, 244, **254**, **255**, **257**,
262.
 Chiodi, E. **712**.
 Chisholm 552.
 Christeller, Erwin 274, 284,
 312, 424, 458.
 Christensen 139, 142, 144, 157,
 190, 191, **255**, **265**.
 Chlough, M. C. **255**.
 Ciuca 103.
 Ciuga, M. 658, 676, 680, 681,
703.
 Clark 7, 237.
 — Janet **267**.
 Class 643.
 Clauberg 88.
 — K. W. 691, **703**.
 Claude **637**.
 Claussen 15, 38.
 Claveaux, Enrique M. 89, **125**.
 Clavel 677.
 Clemens 517.
 Clementi **633**.
 Clercs 34.
 Clough, W. P. 144, 154, 207,
256.
 Clowes 231.
 Cofino 110.
 Cohea 782.
 Cohrs, P. 13, 37, 41.
 Cole 167, 188, 195, 200, 206,
 216, 229, 230, 243, 244,
 249, **254**, **256**.
 Coles, A. C. 611, 612, 619, 620,
 621, **633**.
 Collins, J. 449, **462**.
 Comis, A. 89, **125**.
 Conner **256**.
 Conseil, E. 697, **712**.
 Constandache, I. 676, **703**.
 Cooke, J. V. 656, 659, 660,
 662, 669, **703**, **704**.
 Cooner 247.
 Cooper, G. 144, 219, 240, **256**,
262.
- Corda **260**.
 Cordey 48, **129**.
 Cornwell, M. A. 207, **263**.
 Corrigan, M. **708**.
 Cosman 552, 571.
 Coste 552.
 — F. 691, **704**.
 Cotoni, L. 216, 218, 226, 249,
255, **256**.
 Coulaud 82.
 Coulon 773, **798**.
 Coventry, A. Frances 235, **256**.
 Coy, M. van **262**.
 Craciunescu, V. **703**.
 Crampon 664.
 Crawford, A. B. 88, 103, **130**.
 Creischer 51.
 Cristina, G. di 693, **704**.
 Crooks, T. T. 689, **717**.
 Cruickshank, R. **704**.
 Cruveilhaer 249, 256.
 Cruvelier 792, **798**.
 Csoma, E. 656, 658, 661, **713**.
 Cumming, H. S. **633**.
 Curphey, Fr. I. 233, **256**.
 Curschmann, H. 251.
 Czaplewski 45, 603.
- Da Fano 5.
 Dalldorf, H. 773, **798**.
 Damaschke, A. 724, **798**.
 Damianovich, J. **704**.
 Danilewitsch, M. **704**.
 Davenport, C. K. 149, **257**.
 Davey, A. F. C. **257**.
 Davis, D. J. 689, **713**.
 Dawson, J. **462**.
 — Martin H. 140, 141, 142,
 144, **256**.
 Debarge 121.
 Debove **633**, **634**, **635**, **637**.
 Debré, R. 654, 656, 657, **704**.
 — Robert 45, 110, **124**.
 Deckert 774, **805**.
 Decourt, Ph. **634**.
 Dedek, F. **639**.
 Degen 5, **13**.
 Degkwitz, R. 490, 493, 497,
 500, **523**.
 Deicher, H. 494, 515, **523**, 656,
 667, 668, 672, 680, 685,
 686, 690, 691, 692, **704**,
706.
 Delamarre 603, **633**.
 Delius, H. 724, **798**.
 Della Cella, F. A. 45, **125**.
 Delprato 15, **29**.
 Del Rio 104.
 Denhard 731, **798**.
 Derhar, Hans 722.
 Derkatsch, W. 669, **718**.
 Dersietes, W. 795, **798**.
 Descazals 603, **633**.
 Detre-Deutsch, L. 45, **125**.
 Deutsch 51, 114.

- Develay 110, **131**.
 Dexler 8.
 Deycke 107.
 Dick 60, 225, 494.
 — George, F. und Gladys, H. 640, 642, 645, 646, 647, 648, 650, 651, 652, 653, 654, 680, 684, 689, 697, **704, 705**.
 — Stavely J. **256**.
 Dienot, G. **638**.
 Dieterle, Robert R. 275, **458**.
 Dieulafoy **633**.
 Digby **258**.
 Dimancesco 6.
 Dingmann, A. **715**.
 Disse 118.
 Dobberstein, J. 2, 3, 4, 5, 7, **13, 36, 38, 40, 41**.
 Dobrochotowa, V. **704**.
 Dochez 156, 167, 188, 200, 231, 243, **254, 256**, 494.
 — A. R. **264, 640, 642, 643, 644, 645, 652, 662, 663, 670, 671, 674, 676, 677, 678, 679, 689, 705, 716**.
 Dörnberger 689.
 Dörr 96, 113.
 Doerr, R. 61, 619, **633**.
 Doflein 487.
 Doinikow, B. 372, **462**.
 Dold, H. 54, 70, 74, **125, 673, 682, 690, 705**.
 Domingo 87.
 Donić **798**.
 Donneau 793, **798**.
 Dopter 225, **633, 679**.
 Dorn 51.
 Dorno, C. 733, **798**.
 Doskocil **705**.
 Dosquet, W. 767, 768, **798**.
 Dougherty 140, **257**.
 Doull 510, 511.
 Drbohlav, Jaroslav 551, **633**.
 Drescher **13**.
 Dresel **739, 798**.
 Dreves 534, 535, 536, **633**.
 Dreyer, G. 95, 96, **125**.
 Dreyfus, S. 224, **263**.
 Dubief 533, 585, **633, 634**.
 Dubos, R. **256**.
 Dubront 33.
 Dubrowskij 499.
 Duchon, L. 197, 226, **256**.
 Ducros-Rougebief, H. **130**.
 Dürck 178, 327, 399.
 — H. 351, 352, **462**.
 Düttmann 791, **799**.
 Dufour 197.
 Dufourt 48, 179, 227.
 — A. **256**.
 Dujardin-Beaumetz 533, 570, 594, **633, 634**.
 Dunbar, W. P. 785, **798**.
 Dunlop **462**.
 Dupont 102.
 Duprey 634.
 Dupuy **634**.
 Durand, P. 697, **705, 712**.
 Durante **634**.
 Durham **634**.
 Durst, K. 786, **799**.
 Du Toit 33, 34, 35, 40, 41.
 Duval, Ch. W. **705**.
 Dvorschak, Rudolf 112, 125.
 Dwijkow 83, 102.
 Dworetzky, A. 795, **799**.
 Dworski, M. 43, 73, **130**.
 Dyer, R. E. 654, 655, **705**.
 Eagles, G. H. 642, 668, 677, 683, **705**.
 Eber 77.
 Eberth, C. J. 532, 601, **634**.
 Eckersdorff 602, **634**.
 Eckert, Frieda 314, 330.
 Edwards 144, 240, 654, **701**.
 — M. **256**.
 Eguchi, Ch. 118, **125, 218, 220, 224, 256**.
 Ehrlich 118.
 Ehrmann 299.
 — R. 547, **634**.
 Eigler, G. 603, 606, 613, 614, 615, 617, 618, 621, **634**.
 Eisenberg, K. B. 733, 737, **799, 800**.
 Eisenlohr, R. 765, 770, **799**.
 Elbert 88, 111.
 Eliassow, W. 507, **523**.
 Edkart 726, 787, 792, 796, **799**.
 Elkeles, G. 491, **523, 687, 690, 691, 705, 706**.
 — Gerhard 529, 531, 537, 538, 543, 544, 545, 546, 547, 555, 560, 561, 566, 569, 572, 573, 574, 575, 576, 577, 581, 584, 600, 602, 604, 605, 606, 607, 608, 610, 614, 617, 618, 621, 626, 627, 628, **634, 636**.
 Elkes, G. 88, 101, 102, **127**.
 Ellermann 16, 17, 18, 19, 20, 21, 26, 27, 28.
 Elliott 734.
 Elsner v. Gronow 763.
 Embden, H. 538, 545, 548, 569, **634**.
 Emmerich 467, 765, **802**.
 Enderlein 448.
 Enders, J. F. **257**.
 Endres 34.
 Engel **123**.
 Engelman 142, 174, 197, **254**.
 — Br. **257**.
 Eppinger 251.
 Epstein, F. 762, **799**.
 Ermatinger, L. **703, 704**.
 Ernst, W. 1, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, **13**.
 Eßlinger 330.
 Estable, Clemente 89, **125**.
 Etinger-Tulczynska, R. **261**.
 Evans, W. A. 88, 103, **128**.
 Evmenjev, N. 795, **799**.
 Eydmann, E. 459.
 Falck, R. 785, **799**.
 Fales 510, 511.
 Falin 514, **523**.
 Falk, F. 45, **125**.
 — J. S. **265**.
 — S. H. 218, 219, **257**.
 — S. S. **262**.
 Falkiewicz, T. **462**.
 Fanconi, G. 654, 656, 663, 664, **706**.
 Fassbender, Ch. 518, **523**.
 Fauvet, E. 690, **706**.
 Feistmantel 45, **125**.
 Fejgin, B. 690, **702, 706**.
 Fekete, L. 11, **13**.
 Felton, L. D. 152, 153, 158, 159, 164, 165, 195, 200, 212, 232, 235, 240, 241, 245, 247, 250, **257, 262, 263**.
 Felty, A. R. **257**.
 Fénelon, R. 102, **125**.
 Ferenc 111.
 Fergas, R. **257**.
 Ferguson, R. Fergas, **257**.
 Fernbach, H. 60, 68, **125**.
 Fernier 109.
 Ferrabouc, L. 596, 604, 607, **633, 638**.
 Ferreira 499.
 Ferri, Umberto **257**.
 Ferrier 104.
 Ferry, N. S. **706**.
 Fetscher, R. 505, **523**.
 Ficker 253, 553, **799, 800, 802, 803, 804, 805, 806**.
 — M. 118, **125**.
 Fieandt 399.
 Fiessinger, N. **634**.
 Fildes 314, **460**.
 Filho 112.
 Filippini, A. **634**.
 Finger 53.
 Finkbeiner 776, **799**.
 Finkler 532, 533, 536, 543, 562, 563, 574, 597, 599, 603, 604, **632, 634**.
 Fischel 118.
 Fischer 327, 337, 450.
 — Alb. 29.
 — Oskar 459.
 Fischl, F. 64, **125**.
 — W. **706**.
 Fisher, L. W. **706**.
 Fleischer 779.
 Fleming **257**.
 Flemming 218.
 Flexner 7, 10, 11.

- Flügge 735, 747.
 — C. 799.
 — R. 764, 779, 799.
 Fogelin 36.
 Folke-Henschen 19, 38.
 Follensby, E. M. 674, 708.
 Fontès 40, 112.
 Force 513.
 Formara, L. 254.
 Fornet, W. 476, 523.
 Forssner 102.
 Forster 74.
 Fournier 534, 536, 602, 603,
 634, 635, 637.
 Fraenkel 205.
 Fränkel, A. 177, 188, 201,
 207, 210, 257.
 Francois, Th. 154, 257, 265.
 Francke 103, 634.
 Francziszci, D. 655, 668, 710.
 Frank, H. 654, 667, 668, 706.
 — T. Peirson 799.
 Franke, A. 764, 799.
 Fraser 7.
 Frassi 634.
 Frattin 38.
 Freedlander, B. L. 234, 257.
 Freeman, R. G. 710.
 Frei 634, 774, 805.
 Frenkel, H. 655, 656, 706.
 Freudenberg, K. 769, 799.
 — Karl 125.
 Freund, R. 65, 68, 71, 127,
 486, 523.
 Fricker, J. 711, 714.
 Friedberger 211.
 — E. 106, 108, 117, 125,
 471, 478, 479, 491, 513,
 514, 515.
 Friedemann, U. 57, 125, 156,
 251, 257, 494, 495, 496,
 497, 498, 499, 500, 515,
 667, 668, 672, 680, 683,
 684, 685, 686, 687, 690,
 692, 697, 698, 699, 706.
 Friedländer 167.
 Friedmann, F. 75, 81, 126.
 Friedrich 534, 634.
 — E. G. 761, 799.
 Friel 139.
 Fries, H. de 765, 799.
 Fritsch 799.
 Fröhböse, H. 6, 8, 12.
 Fröhner 2, 3, 4, 33, 41, 634.
 Frühling, H. G. 733, 806.
 Fry 634.
 Fünfgeld 328.
 Fujoka 97, 98, 112.
 Funakawa, Yuzo 459.
 Furth 16, 29.
 Futagi, Yasuo 706, 712, 716.
 Gabritschewsky, G. 641, 644,
 706, 707.
 Gade, F. 634.
 Gärtner, A. 740, 799.
 Gallacher 639.
 Galli-Valerio 82, 83, 85, 96.
 Galloway 5, 6, 7, 9, 10, 14.
 Gammel, J. A. 716.
 Gantner 802, 803.
 Garcia, O. 669, 709.
 Gardère, Henri 226, 257.
 Gardi, Jenö 112, 126.
 Gardner, L. 47, 48, 66, 124.
 Gaskel, J. F. 257.
 Gaskell 203.
 Gaspari, L. Emidio 218, 257.
 Gastou, P. 533, 601, 634, 635.
 Gaté, J. 226, 257.
 Gatewood 654, 707.
 Gay 232, 257.
 Gazia, H. R. 704.
 Geiger, W. 13.
 Geist 548, 637.
 Gelberg 88, 111.
 Gentzen 707.
 George, L. de 707.
 Georgi 450.
 Geppert, J. 751, 799.
 Gergely, Jenö 112, 126.
 Gerke 548, 637.
 Gerlach 5, 8, 9, 13, 32, 86, 87,
 88, 93, 102.
 Gersbach 707.
 Gerstenberger 154, 207, 255.
 Gesteschi, Th. 764, 799.
 Gheorghiu, I. 680, 703.
 Gierke 32.
 Gies, Tio Tjwan 40.
 Giese, W. 597, 635.
 Gilbert 534, 602, 603, 635, 637.
 — G. 74, 80, 131.
 — Ruth 149, 257, 266.
 Gildemeister, E. 491, 523.
 Gilett 225.
 Gill 486.
 Gins, H. A. 512, 524.
 Givard 112.
 — G. 510, 524.
 Giraud 635.
 Girord 121.
 Gitovic, V. 690, 708.
 Gitowitsch 88.
 Gläser, L. 707.
 Glage 563, 573, 635.
 Glamsner 5, 13.
 Glaser, W. 518, 524.
 Gleitsmann 471, 524, 707.
 Glyn 258.
 Gobert 476.
 God 376, 381.
 Goebel 684.
 — Walther F. 233, 259, 265.
 Göring, A. 799.
 Goertler 634.
 Götze, R. 8, 13.
 Goldschmidt 501.
 — -Spiegel, R. 672, 713.
 Goltz, W. 799.
 Gomez 499.
 Gondolf, Harold G. 149, 258.
 Gonzalez, Ph. 258.
 Goodenough, F. H. 782, 799.
 Goodman, H. 733, 799.
 Goodner, Kenneth 235, 237,
 258.
 Gordian, N. 714.
 Gordon 158, 258, 642, 677,
 469, 495, 548, 559, 604,
 606, 607, 608, 609, 610,
 635.
 — J. E. 707.
 — M. H. 707.
 Gorgas 203, 206, 258.
 Gorgias 496.
 Gorham, L. W. 635.
 Gorochnikowa 83.
 — P. 704.
 Gorter 111.
 Gotschlich, E. 162, 258, 477,
 480, 487, 488, 492, 524.
 Gottschlich, E. 785, 799.
 — F. 488.
 Gottstein 466, 484, 492, 494,
 495.
 — A. 59, 126, 203, 258, 501,
 502, 503, 505, 506, 515,
 517, 520, 521, 522, 524.
 — W. 475.
 — Werner 520.
 Gow, A. E. 635.
 Grave 739, 798.
 Graeser, J. B. 207, 263.
 Graetz 606.
 Grafé 251.
 Graham 654.
 — R. H. 707.
 Gram, H. C. 707.
 Grammeltoft 111.
 Grasset, E. 126.
 Greef, G. 735, 799.
 Green, Bradford 632, 635.
 Greenwood 58, 113.
 Greil, Alfred 108, 126.
 Grellert, M. 749, 799.
 Grenet, H. 226, 258.
 Gretzschel, G. 741, 799.
 Grieser, Paul 801.
 Griffith 95, 469, 495.
 — F. 675, 677, 683, 707.
 — Fred. 139, 140, 141, 142,
 143, 144, 150, 170, 197,
 217, 258.
 Grimm 734, 799.
 Grisollt 207.
 Gröer 60, 61, 126.
 — F. v. 661, 662, 674, 698,
 707.
 Groenewald, H. 692, 707.
 Gronow, Elsner v. 763, 799.
 Gropius, W. 752, 800.
 Grosser, R. 258.
 Grossmann, H. 53, 54, 131.
 Groth, A. 771, 800.
 Grotjahn, A. 506, 507, 524.
 Grotte 787, 800.

- Gruber 258.
 — v. 730, 731, 740.
 — F. v. 800.
 — G. B. 56, 126.
 — M. v. 799, 800, 802, 803, 804, 805, 806.
 Grünbaum-Sachs 729.
 Grumbach 679, 680.
 — A. 142, 258.
 Grunke, W. 707.
 Grunwald, G. 531, 534, 542, 543, 546, 547, 584, 585, 589, 590, 591, 593, 595, 596, 602, 635.
 Grysez 48, 126.
 Gülich 750, 800.
 Günther, F. 547, 570, 573, 574, 584, 589, 591, 606, 618, 635.
 Guérin 64, 81, 97, 102, 123.
 Gulland, G. L. 537, 555, 574, 635.
 Gumpert, B. 508, 516, 523.
 Gundel, M. 132, 135, 136, 138, 141, 145, 148, 150, 151, 153, 154, 158, 159, 160, 161, 162, 163, 164, 167, 169, 170, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 183, 184, 186, 187, 191, 192, 193, 194, 195, 196, 197, 198, 199, 200, 201, 202, 207, 223, 240, 252, 258, 484, 524.
 Gunn, W. 707.
 Gurwitz, I. 707.
 Gut, A. 758, 800.
 Gutfeld, F. v. 73, 130, 222, 230, 259, 707.
 Gye 29.
 Gyennes, E. 274, 458.
 Gyüre, D. 176, 223, 259.
 Haan, de 40.
 Habbe, Karl 259.
 Habersang 35.
 Habs, H. 476, 477, 524, 779, 800.
 Hach, I. W. 707.
 Hackenthal, H. 233, 264.
 Haedke, M. 535, 635.
 Hämel, J. 60, 126.
 Händel 679.
 — Ludwig, 132, 143, 152, 153, 154, 229, 230, 236, 238, 248, 259.
 Hänel 781, 800.
 Haffstedt 494.
 Hagen, R. 732, 800.
 Hahn, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 13.
 — M. 474, 524, 737, 800.
 Haines, H. G. 635.
 Hall 157.
 Hall, M. W. 510, 527.
 Hallé 533, 601, 635.
 Hallermann, A. 251, 259.
 Halperin 655, 657, 716.
 Hamburger 484, 524.
 — Fr. 44, 45, 47, 66, 69, 126.
 Hamel 570, 635.
 Hamilton, J. C. 635.
 Hammonds, E. F. 558.
 Happe 614.
 — H. 224, 261, 687, 688, 707.
 Harbers, G. 742, 800.
 Hardy, C. C. 663, 707.
 Haring, C. M. 102, 126.
 Harkavy, J. 249, 259.
 Hartinger, H. 735, 800, 806.
 Hartley, P. 708.
 Hase, A. 553.
 — B. 800.
 Hasenknopf 708.
 Hartwich, A. 259.
 Hauduroy, P. 708.
 Haupt, O. 777, 800.
 Hauptmann, A. 295, 296, 300, 320, 322, 327, 459.
 Hauswirth, P. 716.
 Hayek, v. 496, 524.
 Hayes 102.
 Hayhurst, Emery R. 259.
 Hazay, L. 191, 192, 193, 259.
 Health 635.
 Heathey, C. A. 257.
 Hecht 679.
 Heckscher 795, 800.
 Hectoen 641.
 Heebke 782.
 Heelsbergen, T. van 29.
 Heenes 469.
 Heepke, W. 800.
 Hegler, C. 538, 548, 555, 560, 569, 570, 573, 584, 588, 589, 591, 597, 606, 635, 636.
 Heidelberger 684.
 — Michael 233, 234, 254, 259.
 Heilmann, A. 725, 742, 800.
 Heim 136, 139, 140, 174.
 Heimann, F. 680, 706.
 Heimbeck 109, 110, 115, 116, 126.
 Heinicke 754, 800.
 Helbich, H. 708.
 Heller, St. 708.
 Helly 31.
 Hemmert-Halswick 13.
 Hencky, K. 764, 800.
 Hennig 497.
 Henning, G. 296, 300, 459, 464.
 Henry 102, 126.
 — H. 708.
 Henschen 19.
 Héraux 226, 260.
 Herderschée 551, 566, 584, 597, 635.
 d'Hérelle 520, 521.
 Herkt, G. 734, 800.
 Herman 111.
 Hermann, G. 443, 462.
 Hermel 314, 329, 460.
 Herrold 222, 676, 708.
 Herrschmann, H. 327, 460.
 Herxheimer 177.
 Herz 144, 158.
 Herzberg 437, 462.
 — H. 689, 694, 695, 708.
 — K. 491, 523, 708.
 Herzog, Gertrud 60, 125.
 Herzog 5.
 Hesse, E. 475, 524.
 Hetsch, H. 204, 259, 510, 525.
 Heubner 328, 641, 676, 681.
 Heuser 635.
 Hewlett 635.
 Heyes 126.
 Heymann, Bruno 635.
 Heymans 100.
 Heynsius van den Berg 126.
 Hibbard, R. J. 705.
 Higashida 112.
 Hilbert 689.
 Hilgermann, R. 234, 259.
 Hillenberg 477, 524.
 Hillenbrand 103.
 Hiller 765, 806.
 Hillier 561, 566, 569, 573, 574.
 Hine 495.
 Hinze, K. 259.
 Hirayama, T. 51, 126.
 Hirsch 154.
 Hirsch, A. 210, 259, 466, 524.
 — C. 708.
 — M. 735, 800.
 Hirschfeld 17, 21.
 Hirschfels 16.
 Hirschfeld 654.
 — H. 702.
 — L. 504, 524, 708.
 His, W. 466, 524.
 Hitchens, A. P. 510, 527.
 Hoche 462.
 Hocking 462.
 Hodenpyll 68.
 Hodge, W. R. 668, 708.
 Hoefe, van der 735.
 Hoepfner, K. A. 731, 764, 775, 797, 800, 806.
 Hoewel, J. van der 800.
 Hofmann, P. 547, 615, 617, 618, 621, 638.
 Hohn 108, 119, 120, 130.
 Holland 79.
 Hollenberg, A. 548, 635.
 Holm 545.
 Holman 642.
 Holmberg, O. 792, 800.
 Holst, P. M. 493, 524.
 Hooker, S. B. 674, 708.
 Horder, T. 635.
 Hormaeche, E. 84, 96, 126.
 Hort, E. C. 448.
 Hortega, R. 277, 399, 462.
 Hoshizaki, Soyo 712.
 Howard, E. 724, 800.

- Howel 223.
— K. M. 682, 708.
Hrabal 381.
Hübener 574, 639.
Hübner, E. 525.
Hueck 374.
Hühnermann 513.
Hueppe, F. 485, 525, 800.
Hugentobler, O. 783, 800.
Hughes, T. P. 259, 266.
Hull 636.
Huntoon, F. M. 232, 233, 241,
247, 252, 259.
Hunziker, H. 89.
Huston, St. Clair 254.
Hutchison, R. 534, 560, 563,
573, 574, 590, 593, 597,
636.
Hutyra, v. 13, 32, 38, 41, 83,
84, 96.
- Igersheimer, J. 46, 51, 89, 126,
314, 460.
Imamura 100, 112.
Imhäuser, K. 547, 584, 589,
591, 595, 636.
Iones, G. 717.
Isabolinsky 88.
— M. 667, 679, 690, 708.
Iseponni 13.
Israeli 111.
Ito 112.
Ivanov, N. 130.
- Jackson 636.
Jacobovics 693.
Jacobowitz, L. 708.
Jacobsohn, G. 655, 668, 708,
711.
Jacobson, M. A. 257.
Jacobsthal 606.
Jadassohn 516.
Jahn, L. 755, 764, 800.
Jahnel, F. 271, 273, 274, 278,
281, 283, 292, 293, 295,
296, 297, 298, 300, 303,
313, 314, 315, 316, 323,
328, 331, 332, 350, 351,
439, 446, 452, 460, 462.
Jakhnis 103, 111.
Jakob 32, 309, 310, 328, 329,
335, 354, 370, 453, 460.
— M. 721, 800.
Jakoby 16, 17, 21.
Jame, L. 575, 622, 626, 627,
638.
James, G. R. 678, 683, 708.
Jameson 231.
Jamieson, W. A. 256.
Jármai 16, 17, 18, 19, 22, 29.
Jayle, F. 781, 800.
Jelisuisikij, M. 708.
Jellinek, St. 774, 801.
Jennings, F. B. 68, 72, 129.
- Jensen, K. A. 68, 89, 121, 126.
Jettmar, H. M. 691, 708.
Jevmenjev 794, 801.
Jitta, Jos. 103, 126.
Jochimsen 71, 127.
Jochimsohn 65.
Jochmann 188.
— G. 641, 709.
Joe, A. 709.
Jörn 77.
Joest 3, 5, 7, 13, 41, 634.
Joetten 70.
Johan, A. 654, 655, 663, 709.
Johannsen 501.
Johnsson, Vera 551, 552, 636.
Jokela 111.
Jones, F. S. 692, 709.
Jong, de 41.
Jonge van Ellemeet, de 788,
801.
Jonin, I. D. 709.
Jonscher 111.
Joseph 47, 130.
Jovanovic, Gjura 709.
Judalewitsch, G. 686, 690,
709.
Jürgens 478, 525.
Jürgensen 155.
— v. 532, 636.
Julianelle, L. A. 219, 220, 259.
Junack 31.
Jundel 102.
Jundell, I. 655, 668, 709.
Jungeblut, Cl. W. 709.
- Kaczynski, R. 709.
Kähler, H. 251, 259.
Kästner, P. 777, 801.
Kaiser, H. 729, 801.
Kaiserling 519.
Kako, J. 266.
Kalberlah, F. 269, 447, 462.
Kalbfleisch, Heinrich H. 46,
50, 88, 102, 126.
Kaliebe 548, 561, 636.
Kanevskaja, M. 709.
Kanewskaja 688, 690, 692.
— M. 709.
— S. 709.
Kantschewa, M. 281, 458.
Kanzler, R. 277, 278, 282,
284, 458.
Kaplan, M. 106, 108, 126.
Kappel 679.
Kappus, A. 709.
Kapsinow, R. 259.
Karlowa, W. 636.
Karsten, A. 771, 801.
Kasarinoff 19, 21.
Kasarnovskaja, S. 692, 709.
Kasarnowsky 139.
Kassler, K. 773, 801.
Kathe 470, 518, 525.
Kauffmann, G. 257.
Kaufmann 166.
- Kaup 524.
Keller 60.
— A. 753, 801.
— Fr. 60.
— W. 128.
Kellert 636.
Kelly, Sydney A. 791, 801.
Kemp, J. F. 53, 54, 125.
Kendall, F. E. 234, 259.
Kenning 763.
Ker, C. B. 654, 709.
Kereszturi 103, 112, 114, 115.
Kerschensteiner 548, 570, 571,
636.
Kestner, O. 474, 475, 525.
Kiewe, P. 301, 460.
Kikook 112.
Kikuth, W. 548, 636.
Killian 139, 216, 217, 220.
— H. 121, 127, 709.
Kimmerle, A. 475, 525.
Kimura, R. 140, 141, 142,
220, 224, 259.
Kindberg, Léon 45, 129.
Kindborg 636.
King, L. P. 153, 263.
— Merrill, J. 88, 127.
Kinloch, J. P. 654, 709.
Kino 3.
Kinsella, R. A. 642, 669, 709.
Kirchenstein, A. 106, 111, 127.
Kirchhoff, H. 192, 259.
Kirchner, O. 71, 85, 96, 101,
102, 127.
Kirkbride 152, 266.
— M. B. 654, 669, 672, 688,
709, 710.
Kiss, v. 505, 525.
Kisskalt 473, 475, 483, 484,
509, 525.
Kitt, Theodor 15, 16, 29, 30,
41.
Klarfeld 413.
Klee 15, 29.
Klein, A. 765, 801.
— E. 640, 710.
Kleine, F. K. 57, 127.
Kleinhans, Fr. 47, 127.
Kleinschmidt, H. 259, 665,
658, 662, 668, 671, 673,
710.
Klemperer, F. 216, 229.
— G. 216, 229, 230.
Klieneberger, E. 442, 462.
Kliewe, H. 719, 756, 766, 767,
801.
Kligler 477, 525.
Klingberg, O. 687, 710.
Klinger, 493, 525, 801.
Klötzi, E. 789, 801.
Klotz, L. 710.
— M. 516, 525, 710.
— Max, 105, 127.
Knappens 746.
Knauff 731, 801.
Kneeland, jr. Yale 259.

- Knjaseff, N. N. 710.
 Knopf, S. A. 57, 127.
 Knorr, M. 473, 525.
 Knox 57.
 Knuth 31, 40, 41.
 — P. 636.
 Kobbert 783, 801.
 Koch 15.
 — Robert 44, 45, 46, 47, 50,
 70, 75, 76, 77, 78, 79, 127,
 187, 466, 467, 470, 473,
 479, 482, 486, 516.
 Kochmann, R. 248, 254.
 König 518, 526.
 Köppen 327.
 Körting, J. 781, 801.
 Koessler 679.
 Kohlschütter 278, 459.
 Kolf, 710.
 Kolganowa, L. 704.
 Kolle 639, 709.
 — W. 13, 14, 45, 49, 53, 54,
 127, 204, 253, 259, 261,
 510, 525, 526.
 Kolmer 222.
 — J. H. 676, 679, 710.
 Kolpinskaja, E. 704.
 Konn, L. 259.
 Konrich 471, 472, 525.
 Korff-Petersen, A. 731, 737,
 747, 753, 757, 801.
 Korobicina 654, 714.
 Korobkova, E. 686, 690, 710.
 Korschun 83, 100, 102.
 — S. W. 668, 674, 710.
 Koschale, J. 484, 525.
 Koskinas, G. 327, 461.
 Kosmina, W. K. 709.
 Kouchnir, V. 48, 129.
 Koudriavtzeva 718.
 Koun 226.
 Krahn, H. 490, 525, 710.
 Krainik 633.
 Kramár, E. 176, 223, 259,
 655, 668, 710.
 Krantz, W. 274, 459.
 Krasmitzki 7.
 Krassnow, F. 710.
 Kraus 5, 9, 13, 14, 253, 479,
 526, 714, 638.
 — R. 45, 47, 49, 54, 76, 86,
 87, 88, 93, 97, 98, 102,
 104, 105, 124, 127, 261,
 710.
 Krause, A. 64, 127.
 — P. 251.
 — Rudolf 636.
 Krebsbach, E. 318, 460.
 Krehl, v. 239, 250, 251.
 Krestownikowa, W. A. 710.
 Kretschmar 309, 316.
 Kreuser 477, 525.
 Kreyenbiehl 636.
 Krichewski, H. J. 552, 636.
 Kritch 714.
 Kroo 129, 331, 459.
 Krstulovic, E. 710.
 Kruchen 547, 560, 565.
 Krüger 756.
 Krueger, A. P. 710.
 Krumeich, A. 547, 636.
 Krumwiede 697.
 — Ch. 602, 604, 606, 607,
 609, 636.
 Kruse 81, 139, 209, 259, 467,
 490, 525, 801.
 Krusius 46.
 Kuczynski 187, 437, 462.
 Kühn 13.
 Küster, E. 88, 101, 102, 127.
 Kufs, H. 277, 278, 281, 282,
 284, 314, 323, 327, 328,
 337, 459, 460.
 Kuhberg, L. 765, 780, 801.
 Kuhlberg 776.
 Kuhn 269, 447, 448, 449, 450,
 462, 509.
 — Ph. 88, 127, 525, 740, 784,
 801.
 Kulcsár 112.
 Kulcsáru, István 125.
 Kundratitz, K. 655, 667, 710.
 Kunz, H. 710.
 Kupferstein, P. 714.
 Kurauchi, K. 669, 700.
 Kuritsine, D. 717.
 Kusmitzkaja, M. 704.
 Kustanowitsch, B. 711.
 Kuttner 4.
 Lade, O. 525.
 Lafaille, A. 678, 684, 711, 713.
 Lajos 112.
 Lambert, A. 225, 226, 259.
 Lampadarios, Em. V. 112,
 127.
 Lampmann, G. 794, 801.
 Lamy, M. 654, 656, 657, 704.
 Lancefield, R. C. 681, 684, 705.
 Landmann 236.
 Landsfield 642.
 Landsteiner 7, 455.
 Lange 47, 58, 65, 66, 67, 68,
 69, 71, 72, 87, 88, 97, 98,
 99, 100, 102, 117, 118, 119,
 511.
 — B. 48, 70, 74, 76, 123, 127,
 128, 525.
 — Bruno 59, 105, 106, 107,
 123.
 — L. 102, 105, 106, 128.
 — Ludwig 259.
 Langen, G. 754, 801.
 Langer 68, 80, 131.
 — E. 508, 516, 523.
 — H. 73, 128.
 — Hans 680, 681, 711.
 Larrier, Nathan 38.
 Larsen 150, 168, 173, 174, 188,
 189, 195, 247, 255.
 — N. P. 255.
 Larson 230, 231, 260.
 — W. P. 88, 103, 128, 260.
 Lasch 619.
 Lassanze 249.
 Lateiner 679.
 Lauche, A. 161, 166, 177, 178,
 183, 186, 201, 202, 203,
 204, 205, 208, 210, 211,
 212, 260.
 Laue, G. 734, 801.
 Lauffer, E. 773, 801.
 Laugier 111.
 Lauterbach 22.
 Leake 513.
 Le Blanc 555, 569.
 Leblond, M. 704.
 Lechner, A. 250, 251, 260.
 Leclainche, X. 636.
 Lederer 114.
 — R. 260.
 Lees, H. D. 711.
 Leffkowitz 500.
 Legeiko 679.
 Legroux 550.
 Lehmann, H. 134.
 — Hans 253, 260.
 — -Neumann 636.
 — W. 690.
 — Walther 640.
 Leichtenstern 533, 534, 535,
 560, 566, 570, 574, 597,
 602, 603, 635, 636, 637,
 638, 639.
 Leichtentritt, B. 484, 497, 525.
 Leinati 16, 17, 28, 29.
 Leiner 7.
 Lellmann 31.
 Lelong, Marcel 124.
 Lembke 518, 526.
 Lemierre 639.
 Lemmel, A. 772, 801.
 Lenglet 636.
 Lentz, O. 476, 478, 488, 499,
 500, 513, 519, 524, 525,
 544.
 Lepetit 636.
 Lépine, Pierre 450.
 Lesbre, P. 669, 708, 714.
 Leschkow 686.
 Lessne, E. 226, 260.
 Leuret 88.
 Levaditi 5, 7.
 — C. 274, 298, 300, 354, 460,
 462, 664, 711.
 Levi-Brühl 19.
 Levinthal, W. 140, 141, 142,
 144, 197, 260, 261., 580,
 604, 607, 609, 611, 612,
 613, 614, 616, 619, 620,
 621, 636.
 Lévy 260.
 — A. E. 124.
 Levy Simpson 534, 548, 560,
 563, 573, 574, 584, 585, 588,
 589, 590, 593, 594, 595, 597,
 600, 604, 632, 636.

- Lewandowsky 45, 68, **462**.
 Lewinthal, W. 491, **526**.
 Lewis 602.
 — F. C. **708**.
 Lewy 592.
 Lichtenberg 251.
 Lichtenstein, A. **711**.
 — H. **260**.
 Lichtheim 352.
 Lichtwitz 547.
 Lieb, Cl. W. 74, **128**.
 Liégeois, M. **711**, **714**.
 Liese, W. 778, 785, **802**.
 Liesegang, R. E. 280, **459**.
 Liess 8, **13**.
 Lignières 84, 88, 96, 104, 109, **128**.
 — R. 602, **636**.
 Lillie, R. D. 572, 575, 576, 582, 604, 611, 612, 613, 620, 621, **636**.
 Limper, F. 485, **526**.
 Linden, H. 145, 150, 151, 158, 159, 160, 161, 162, 163, 164, 167, 169, 176, 178, 179, 180, 181, 182, 183, 184, 187, 194, 195, 196, 197, 198, 199, 200, 201, 240, **258**, 688, 689, **711**.
 Linger 781.
 Lipinski, R. 723, **802**.
 — W. **711**.
 Lipkin, J. 667, **708**.
 Lipowska, L. **711**.
 Lissauer 327, **328**, **347**.
 Lissitzky, E. **802**.
 Lister 158, 206, 214, **260**.
 Little, R. B. **709**.
 Livierato 679.
 Lobeck 135, 193.
 Lockemann 519, **525**.
 Löffler 640.
 Löhnis 448.
 Löns, M. 547, 560, 565, **636**.
 Loeschke 205, 211, 212, **260**.
 Löwenberg 327.
 Löwenstein 45, 46, 48, 49, 73, 74, 76, **130**, 658.
 — E. **130**.
 Loewenthal, H. 233, **264**.
 Loewy, G. **260**.
 Loghem, J. J. van **260**, 492, **526**.
 Lohlein 496.
 Lopatizki, R. **711**.
 Lopez, C. 88, **131**.
 Lord, F. T. 153, **260**.
 Lorenz, E. **711**.
 Lossen 741.
 Lotmar 370.
 Lubarski 88.
 Lucksch 5, 331.
 Lubbart, W. 729, **802**.
 Lübke, A. 795, **802**.
 Lütge, Fr. 727, **802**.
 Lüthy, F. 289, 290, 444, 452, 453, **459**.
 Lukács, J. **711**.
 Lund 32, **41**.
 Lungsgaard **260**.
 Lustig **636**.
 Luthardt 724, **802**.
 Luys, G. 774, **802**.
 Lydtin 58, 66, 67, 69, 87, 97, 100, 102, 119, **128**.
 Lynch, J. F. **701**.
 Lyon 208, **260**.
 Macaigne **636**.
 Mc Callum 206.
 Mc Cartney, J. E. 683, **709**.
 Macchi, Annibale 88, 98, 101, **125**.
 Mc Clintock, A. C. 537, **633**.
 Mc Clure, W. St. C. **256**.
 Mc Coy 157, 231.
 — G. W. 562, 596, 602, 604, 606, 627, **632**, **633**.
 Mc Craes 632.
 Macé **637**.
 Mc Entee, J. C. J. 657, **711**.
 Macfarlane, W. M. **708**.
 Mc Garrity, J. **709**.
 Mc Grath, Mary 604, 606, 607, **636**.
 Mac Gregor, R. Agnes 258.
 Mc Intosh 314, **460**.
 Mc Kee 219, **254**, **255**.
 Mackie, T. J. 677, **711**.
 Mc Lachlan, G. S. 667, 677, **711**.
 MacLachlan, W. W. G. 594, 597, 598, 599, **637**.
 Macnamara 566, **637**.
 Maeji, Y. 220, 222, **260**.
 Magat 71, **127**.
 Magni 104, **128**.
 Magnusson 16, 102.
 Mair, W. 644, 645, **711**.
 Maithand **639**.
 Malenchini 534, 563, **637**.
 Malkani, Motti 84, 96, 97, **128**.
 Malmendier, C. 779, **802**.
 Malone 225, **260**.
 Malmberg, N. 655, **711**.
 Malvoz 111.
 Mandelbaum 517, **526**, 690, 695, 696, **711**.
 Manninger, R. **637**.
 Manoliu, E. **703**.
 Manoussakiss 718.
 Mantanaro 542.
 Manteufel 437, **462**.
 — P. 476, 477, 526.
 Mantoux 64, 110, 111.
 Manzani 637.
 Maragliano 80, 534, 566, 637.
 Marburg 367, 438, 439, 452.
 Marchand 2, 3, 4, 7, **13**, 327.
 Marcks 547, **637**.
 Marcus, Henry 460.
 Marcuse, K. **706**.
 Marek **13**, 32, **41**.
 Marey 33.
 Marginescu **260**.
 Margolis, A. 655, 656, **706**.
 Margulia 89.
 Marguca, Louis J. **125**.
 Mariac 89.
 Marinesco 269.
 Markos, G. **711**.
 Markowicz, W. 548, 562, 566, 570, 585, 591, **633**.
 Marquez, J. F. 542, **637**.
 Marquézy 226, **260**.
 Martin, R. 678, 684, 699, **711**, **712**, **713**.
 Martini, E. 485, 488, 526.
 Martirene 112, **128**.
 Marx, A. 781, **802**.
 Maslakowetz, P. 655, **704**, **711**.
 Massini 518, **526**.
 Maternowska 61, **126**.
 Mathias, F. 516, **526**.
 Matschinski, W. 736, 755, **802**.
 Matsubara 16.
 Matthes 519.
 Maurer, S. **711**.
 Maximow 38, 88, 311, 400, 411.
 May 759.
 — E. **802**.
 — W. 787, **802**.
 Maya, E. 103, 112, **124**.
 Mayer, A. 548.
 — R. **637**.
 Mayzner, M. 656, **702**, **708**.
 Means, J. W. **261**.
 Mebes, 765, **802**.
 Megnin 15, 29.
 Meier, K. 781, 782, **802**.
 Meissner, G. 491, **523**.
 Menk 553.
 Mennes 229, 230.
 Mettam, R. W. W. 8, **13**.
 Metz, A. 328, **462**.
 Meyer 80, 217, **261**, 771.
 — F. 251, 641.
 — Fr. 668, **711**.
 — Fritz **261**, 531, 542, 543, 546, 547, 570, 573, 574, 584, 585, 589, 590, 591, 593, 595, 596, 602, **635**.
 — H. 140, 141, 142, 218, **261**.
 — Hans **259**.
 — K. 137.
 — L. F. **261**.
 — M. **131**.
 — S. 654, 655, 663, 668, 693, **711**, **712**, **714**.
 — Selma 60, 68, **128**.
 — Oberist 749, **802**.
 Michailowa, S. **266**.
 Michalka 5.
 Michalovics 111.
 Michel 738, **802**.
 Miessner **13**, 78, **127**.
 Mignon 327.

- Migounov 88.
 Migues 40.
 Millard, C. K. 802.
 Miller 619.
 — E. G. 710.
 Millienne 637.
 Mills, K. S. 264.
 Minervin 655.
 Minet 225.
 Mirabell 87, 111.
 Miravent, J. M. 712.
 Mironescu, Th. 494, 526.
 Misiewicz 101.
 Mitin, S. 686, 690, 710.
 Mittelmann 712.
 Mjassojedoff 21.
 Möhring, Br. 765, 802.
 Möllmann 207.
 Mörch 89.
 Mörsdorf 785, 802.
 Mohr 526, 783.
 Mohrmann, R. 474, 526.
 Moldovan, J. 489, 526.
 Molinari, G. 637.
 Moll 737.
 Mollaret, Pierre 450.
 Mommsen, H. 712.
 Monckeberg 112.
 Montemartini 664.
 Moore 200, 216, 229, 230, 256, 261, 446.
 — D. M. 265.
 — M. 176.
 — V. A. 15.
 Morange 533, 637.
 Morawitz 251.
 Moreau, E. 112, 124.
 Moretti 637.
 Morgenroth 52, 140, 174.
 Morhardt 207.
 Moriwaki, G. 712.
 — Joji 712, 716.
 Moro, E. 60, 128.
 Moser 641, 712.
 Motzko, L. 802.
 Mouquet 88.
 Mouriquand 89.
 Moussu, R. 2, 3, 4, 7, 13.
 Much 471.
 — H. 63, 85, 128.
 Mühlens 548.
 Mühlpfordt, H. 460.
 Müller 103, 261, 452, 462, 470, 740, 760, 802.
 — v. 518.
 — A. 495.
 — E. 802.
 — Ed. 493, 526.
 — Eduard 352, 361, 463.
 — P. Th. 467, 526.
 Munter, H. 264, 521, 526.
 Muntner, S. 802.
 Muratet 33.
 Murphy 29.
 Musil, Fr. 788, 802.
 Mustafa Effendi 7.
 Muthesius, H. 747, 758, 802, 803.
 Naeslund 111, 115.
 Nagle 244.
 Nakajima, H. 218, 261.
 Nakamura 112.
 Nakayama 683.
 — J. 68, 128.
 Nasledyschewa 718.
 Nassau, E. 222, 230, 259.
 Nasta 64.
 Nathan 619.
 Nauck, E. 637.
 Naumann, v. 681, 712.
 Navarra 499.
 Nechtadimenko, M. 89, 93, 112, 128.
 Nègre, L. 60, 64, 70, 97, 99, 124.
 Neil, Charles 261.
 Neill 218.
 — M. James 218, 254, 257, 264, 265.
 Neisser, M. 752, 803.
 Nélis, P. 88, 97, 118, 119, 128, 129.
 Nelson 260.
 Nenning 803.
 Nesbit, O. B. 654, 712, 715.
 Nesche, G. E. 153, 260.
 Netter 178, 533, 601, 637.
 Neubert 739.
 Neubürger 328.
 Neufeld, F. 52, 57, 58, 70, 78, 85, 94, 107, 118, 127, 129, 133, 134, 135, 138, 139, 141, 142, 143, 144, 145, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 157, 158, 159, 161, 168, 170, 175, 179, 190, 197, 204, 205, 206, 207, 208, 210, 212, 214, 215, 216, 218, 229, 230, 233, 234, 236, 238, 239, 248, 253, 261, 481, 482, 489, 492, 495, 500, 510, 511, 526, 641, 676.
 Neumann 636, 800.
 — F. 295, 460.
 — M. 124.
 — O. 441.
 — R. 58, 59, 81, 224, 261.
 — R. O. 689, 803.
 — Wilhelm 129.
 Neumark, E. 733, 803
 Neunzig, K. 557.
 Neutra, R. 803.
 Newton 101.
 Nichols 244, 261.
 — E. E. 671, 688, 689, 712.
 Nicolas 637.
 Nicolau 5, 6, 7, 9, 10, 14.
 — J. 261.
 Nicolle 476.
 — Chr. 535, 601, 637, 697, 712.
 Nieberle 36, 37, 38, 39, 41.
 Nigg, C. 656, 715.
 Nikonorow, S. M. 476, 526.
 Nimni, C. 89, 101, 129.
 Nishibe 12.
 Nishii, R. 452, 463.
 Nishimura, H. 700.
 Nissl 310, 328, 336, 399.
 Nobécourt 249, 261.
 — P. 110, 112, 129, 678, 684, 699, 712.
 Nobel, E. 82, 85, 96, 101, 123, 129, 655, 656, 710, 711, 712.
 Nocard 533, 534, 574, 601, 602, 603, 634, 635, 637.
 Nöller 544.
 Noguchi 656, 693.
 — H. 271, 279, 281, 313, 446, 448, 449, 450, 459, 462.
 Nohlen, Arno 88, 102, 129.
 Nonne 351, 352, 439, 452, 463.
 Norbisch 773.
 Nosbisch 803.
 Nuck, K. 758, 778, 803.
 Nußbaum, H. Chr. 732, 733, 740, 745, 747, 749, 757, 803.
 Oberndorfer 14.
 — S. 597, 637.
 O'Brien, R. A. 654, 672, 712.
 Obuchovskij 102.
 Odell, H. R. 237, 261.
 O'Donovan, Ch. 176, 265.
 Odrina, O. 89, 93, 112, 128.
 Oelsnitz, d' 248, 261.
 Örskov 68, 89, 121, 126.
 Ogata, M. 778, 803.
 Ohnawa 73, 123.
 Okell 88, 101.
 — C. C. 654, 655, 712, 713.
 Okolska 88.
 Olafson 35, 41.
 Oldenbusch, Carolyn 604, 606, 607, 636.
 Oliver 261.
 Olmstead 144, 261.
 Olrich, W. 263.
 Olson, J. G. 231, 261.
 Olsoni, J. S. 256.
 Oppenheim, G. 461.
 Oppermann 14, 22.
 Orel, H. 655, 656, 712.
 Orella 104.
 Oreste, Izcara 637.
 Orit 31.
 Orrico 551.
 Orth 329.
 Osler 632.
 Ost 532, 570, 637.
 Oswald, T. 256.
 Otte, W. 14.

- Otten 207.
 Otto, R. 521, **526**.
 Oud, J. J. P. **803**.
 Ozaki, K. 669, **700**.
- Pachéco, G. 602, **637**.
 Pacheco e Silva 308, 313, 314, **461**.
 Padlewski 111.
 Pagniez, Ph. 550, **637**.
 Palamidessi 534, **637**.
 Palante, B. **718**.
 Panaitescu, V. **713**.
 Pansini 139.
 Pappenheimer, A. M. 230, **262**.
 Paraf 249, **261**.
 — J. 655, **713**.
 Parascandolo **632**.
 Parisch 88, 101.
 Parish, H. J. 235, **262**, 655, **712**, **713**.
 Parisot 109, 115, 116.
 Park 514.
 — W. H. 144, 240, 241, 243, 244, 245, **262**, 654, 672, 697, **713**.
 — William H. 88, 103, 112, 114, 115, **127**, **129**.
 Parker 681.
 — J. T. 230, 231, **262**.
 Parr, L. W. **713**.
 Parreiras 499.
 Paschen, E. 644, **713**.
 Paschkovskij 102.
 Passauer **803**.
 Pasteur 7, 466, 473.
 Pastore, R. **704**.
 Paterson 48.
 Pattin, M. 566, **637**.
 Paul, J. R. 142, **262**.
 Paunz, J. 656, 658, 661, **713**.
 Pearl **262**.
 Pease 197.
 Peeters, H. **637**.
 Peiper 518, **526**.
 Peiser, I. 114, **129**.
 Peller 516, **526**.
 Pennewitz, E. 737, **803**.
 Pentimalli 29.
 Pépeu 88.
 Perkins, R. G. 654, 656, 669, **713**.
 Perkowsky 111.
 Perlzweig 233.
 Permar, H. H. 594, 597, 598, 599, **637**.
 Perret-Gentil **126**.
 Perry, H. M. 602, **637**.
 Pesch, K. 491, **526**.
 — H. L. 548, 561, 566, 573, 575, 576, 577, 604, 605, 606, 607, 609, 621, **637**.
 Peter 533, **637**.
 Peters, B. A. 663, **713**.
- Peterson, E. **638**.
 Petit-Dutaillis 48, **126**.
 Petrán, K. 748, **803**.
 Petroff, S. A. 68, 72, 73, 74, 93, 94, 95, 96, 105, 108, 111, **124**, **129**.
 Petry, W. 740, **803**.
 Pette 499, **526**.
 — H. 450, 452, **463**.
 Pettenkofer 466, 467, 470, 472, 766.
 Pettit 269.
 Pfaundler, M. 497, **526**.
 Pfeiffer 117, 513, 514.
 Philibert 48, **129**.
 Philipp 691.
 Piasezka-Zeyland, Eugénie 88, 93, 103, 111, 119, 121, **129**.
 Picard 89.
 Pickert 658.
 Pieper **262**.
 — E. 527.
 Pieracini 534.
 Pierce, C. C. 214, **262**.
 Pilot, I. 668, 689, **713**.
 Pinner, Max 63, **129**.
 Pirquet **123**.
 — v. 641, **712**.
 Pisek 197.
 Pittaluga **637**.
 Pittmann, Margaret **262**.
 Place, E. H. **713**.
 Plaut, F. 331, 354, 355, **461**, **463**.
 Plenz, F. **803**.
 Plichet, A. **637**.
 Plummer 173, 174, 232, 233, 247, 250, **255**.
 Pockels, W. 176, 198, 208, **262**.
 Pohlmann, H. **803**.
 Poll, H. 108, **129**.
 Pollak, E. 439, **463**.
 Pondman, A. B. F. 354, **463**.
 Popow 520.
 Possek, R. **805**.
 Potter, de 89.
 Powell, J. P. 158, 161, 164, 199, 212, 231, **262**.
 Pratt 697.
 Prausnitz 614, **638**.
 — C. 111, 153, **262**, 471, 479, 480, 481, 513, 514, 519, **526**, **527**.
 — K. 736, 741, 743, **803**.
 Prein 517, **527**.
 Preisich, K. **713**.
 Priemer, B. 14.
 Prigge, R. 52, **127**, **129**.
 Prinzing 506, **527**.
 Priston, J. L. **713**.
 Probst 327.
 Pröger 14.
 Progulski 60, **126**.
 — St. 655, **713**.
- Prokopowicz-Wierbowska 111.
 Prudden 68.
 Pryer, R. W. **713**.
 Przesmycki, F. 654, **702**, **708**.
 Przygode 49.
 Pulewka 519.
 Purves-Stewart 348, 450, 451, **462**, **463**, **464**.
- Quérangal des Essart, J. 112, **129**.
 Quiroga, R. **262**.
- Rabazoli **638**.
 Rabinowitsch 15.
 — L. 76.
 Radford, Mary **638**.
 Rading, A. 771, **803**.
 Radossvlievitch 112.
 Ræcke 328, **463**.
 Rafidison 226, **259**.
 Raimondi 112.
 Raisch, E. 753, **803**.
 Rakieten, M. L. 139, **262**.
 Ramon, G. **713**.
 Ramsey **638**.
 Ramsine, S. 692, **713**.
 Rankovitsch 112.
 Rapisardi, S. **703**.
 Raphael 216, 218, 249, **256**.
 Rappaport, Ph. A. 739, 740, **803**.
 Rappold **713**.
 Raschkovich **803**.
 Raschkowskaja, M. 693, **713**.
 Raskin, M. 794, **803**.
 Raskovich 792.
 Raskovskaja, M. **708**.
 Rasser, E. O. 737, **803**.
 Rath, A. 730, **803**.
 Rauschenberg, Fr. W. 775, **803**.
 Raw, N. 72, 73, 74, **129**.
 Raynaud, L. 552, **638**.
 Recknagel, G. **803**.
 Redeker 482, **527**.
 Redetzky, Hermann 465.
 Redlich 60, **126**.
 — E. 352, 383, 438, 439, 452, 453, **463**.
 — F. 655, 687, **707**, **713**.
 Reich, E. 686, **713**.
 — W. W. 619.
 Reiche, F. 515, **527**, 698, **713**.
 Reichenbach 779.
 — H. 117, **129**.
 Reichenmiller, H. 689, **713**.
 Reichow, H. 771, **803**.
 Reiher, H. 746, **804**.
 Reimann, Hobart A. 139, 140, 141, 142, 143, 144, **262**.
 Reineck 547, 615, 617, 618, 621, **638**.

- Reinhardt 16, **29**.
 — R. **638**.
 Reiter, H. 497, 498, 500, **527**,
 661, **714**, **716**.
 Remlinger 5, 7, 87, 98, 101,
 120.
 René, V. **714**.
 Rendu 533, 585, 601, **638**.
 Resnicov, A. 676, **714**.
 Reyher 118, **129**.
 Rho, F. **638**.
 Rhoades, D. R. **265**.
 Rhoads 5.
 — C. P. 572, 577, 579, 596,
 597, 607, 608, **638**.
 — P. S. **714**.
 Ribadeau-Dumas, L. **718**.
 Ribbert 177, 204.
 Rich, A. R. **262**.
 Richard 102.
 Richardson 535, **639**.
 — L. V. **264**.
 Richter, A. 753, 804.
 Riddervold, J. 215, **262**.
 Rimpau, W. 218, **262**, 519,
 527.
 Riskin, J. L. **714**.
 Rist 45, 101, **129**.
 Ritter, J. 531, 532, **638**.
 Rivers, T. M. 572, 575, 577,
 578, 579, 582, 591, 592,
 596, 604, 606, 607, 608,
 609, 612, 619, **636**, **638**.
 Rivet 550.
 Rivolta 15, **29**.
 Rjachina, E. M. **710**.
 Robertson, A. F. 654, 655, **714**.
 — O. H. 153, 204, 207, **263**,
264, **265**.
 Robinson, G. H. 144, **263**.
 Roch, M. 551, 569, **638**.
 Römer 249, **263**.
 — P. 44, 45, 47, 56, 57, 58,
 59, 66, 69, 75, 76, 77, **129**,
130.
 Röhrer, Heinz 17, 22.
 Rössle 619.
 Roger **636**.
 Rogers, C. A. 597, 598, 599,
637.
 — L. **263**, 510, **527**.
 Rohmer 112, **130**.
 Rolland, J. 45, **129**.
 Rollé 88.
 Rolleston, J. D. **714**.
 Roloff 14, 45.
 Romme, Marianne **638**.
 Roncagliolo **638**.
 Rondoni **636**.
 Roose, Holger 780, 804.
 Rosen, P. 654, **714**.
 Rosenau, M. J. 158, 164, 165,
 200, **263**.
 Rosenblüth, M. B. 189, 190,
 240, 241, 245, 246, **262**,
263.
 Rosenfeld 113.
 — E. F. 701.
 Rosenow 605.
 — E. 139, 142.
 — E. C. 671, 681, 683, **714**.
 Rosenstein, G. 144, 240, **256**.
 Rosher, A. B. **638**.
 Rosnatovski 675.
 Ross, V. 220, 221, **263**.
 Rossignol 77.
 Rossival 641.
 Rothermund, M. 52, **129**.
 Roubakine, A. 565, 628, **638**.
 Roubaud 486.
 Rouget 409.
 Rous 29.
 Roussel, F. 793, 804.
 Roux 5, 52.
 Rowlands, R. A. 534, 560, 563,
 573, 597, **636**.
 Rubner, M. **258**, **524**, **799**,
800, **802**, **803**, **804**, **805**,
806.
 Rucker **636**.
 Rudder, B. de 493, 494, 497,
 500, 511, **527**, **714**.
 Rüdiger 689.
 Ruelens 680.
 Ruge 691.
 Ruhstrat 782, 804.
 Rundle 593.
 Ruppel 76.
 Rutí 111.
 Russel, A. J. H. 510, **527**.
 Ryves, R. 763, 804.
 Sabaté, E. L. 566, 585, **638**.
 Sabin, A. B. 147, 148, **263**.
 Sabrazes 33.
 Sacerdotti 38, 118.
 Sachs 455.
 Sack 619.
 Sacquépée 575, 596, 604, 607,
 622, 626, 627, **633**, **638**.
 — E. 669, 678, **714**.
 Sadowski, P. B. 654, **714**.
 Saenz, A. 55, 89, 97, 108, 119,
124, **130**, **131**.
 Sahli 22, 33, 34, 35, 251.
 Sailer 537, **638**.
 Sailor 157.
 Saint-Maurice, de 767, 804.
 Saito 309, 310, 337, **461**.
 — T. **263**.
 Saleur 109, 115, 116.
 Salge, B. 708, **714**.
 Salmony, A. 733, 804.
 Saloz 679, 680.
 Salus 479, 485, **527**.
 Samsoen, J. 224, **263**.
 Sanchez de Fuentes 112.
 Sanchis-Bayarri, M. v. **460**,
462.
 Sanctis Monaldi, D. de **638**.
 — — T. de 88, 93, **130**.
 Sandberg, J. 784, **804**.
 Sandvoß, H. 780, **804**.
 Sannemann 545.
 Santillan 541, 602.
 Sasaki 88, **703**.
 Sassoon, E. **263**.
 Satake 101, 112.
 Savtchenko 675, **714**.
 Sayé 87, 111.
 Scarzella, Mario 112, 121,
130.
 Schaaf, H. 724, **804**.
 Schaber, H. 699, **714**.
 Schachner, R. 781, **804**.
 Schaefer 80, 85, **123**, 151, 170,
 187, 198, 207.
 Schäfer, Fr. 773, **804**.
 — W. 151, 153, 154, 176, 192,
 197, 223.
 Schaffer 7.
 Schanz, Fr. **804**.
 Schapira 207.
 Schauder, H. 331, 461, **464**.
 Schaudig, H. 192, **263**.
 Schaudinn, F. 271, 486.
 Scheel, O. R. 109, 110, 111,
 115, 116, **130**.
 Scheidt, A. 729, **798**, **804**.
 Scheinker 452, **463**.
 Schenkel 797, **804**.
 Schepp 737, **805**.
 Schereschewsky 681.
 Schermer 15.
 Scheuermann 740, **804**.
 Scheunert 33.
 Schick 641.
 — B. 57, 112, 114, **130**.
 Schieck, F. 46, **130**.
 Schiemann, Oscar 139, 168,
 233, **263**, **264**.
 Schilling 60.
 — C. 516, **527**.
 — Claus 101, **130**.
 Schindowski, M. **804**.
 Schittenhelm, A. 251.
 Schlächter, Matyás 112, **125**.
 Schlagenscheidt **804**.
 Schleissner, F. 679, **714**.
 Schlesinger 381.
 Schlrif 174.
 Schlossberger 54, 89.
 — H. 354, **463**.
 Schlossmann 524.
 — A. **714**.
 Schmeisser 16.
 Schmidt 118.
 — E. 782, **804**.
 — Fr. 765, 791, **804**.
 — Joh. 33.
 — K. 780, 781, **804**.
 — O. 765, 770, **804**.
 — P. 723, **804**.
 — R. 251.
 Schmitt **801**.
 — L. Fr. 766, 767, 786,
804.

- Schmuckler 761, 805.
 Schnabel 139, 264.
 Schneegans, A. 771, 805.
 Schneider, Alice 543, 566, 569, 572, 574, 575, 576, 577, 581, 600, 605, 606, 607, 608, 610, 614, 617, 618, 621.
 Schnieder, Ernst August 46, 55, 65, 71, 85, 102, 130.
 Schnitzer 133, 134, 135, 138, 139, 143, 145, 152, 156, 157, 158, 159, 168, 170, 174, 175, 179, 190, 204, 205, 206, 207, 212, 214, 215, 230, 233, 234, 253, 261, 264.
 Schob, F. 300, 327, 336, 448, 461, 463.
 Schoch 493, 525.
 Schoebl, O. 204, 264.
 Schoen, R. 460, 462.
 Schönbauer, F. 655, 656, 712.
 Schoenfelder, L. 732, 740, 805.
 Scholte, A. J. 638.
 Scholtz 780.
 Scholz, W. 805.
 Schomburgk 553.
 Schonert, E. 795, 805.
 Schottmüller 188, 252, 264.
 — H. 640, 654, 690, 696, 699, 714.
 Schroeder 88, 102, 351.
 Schröder, C. 327.
 — E. C. 130.
 — G. 130.
 — H. 71.
 — J. 805.
 Schubert, J. 472, 527.
 Schütz 78, 79, 83, 96, 127.
 — F. 503, 527.
 Schütze 78.
 Schuleck 735, 805.
 Schultz 654, 679.
 — W. 714.
 Schultze 32.
 — Friedrich 351.
 Schultzenstein, H. G. 782, 805.
 Schultz-Haudt, O. R. 109, 111, 115, 130.
 Schulz 805.
 Schulze, A. 764, 805.
 Schumacher, M. 805.
 Schuster 806.
 — Fr. 777, 805.
 Schwagenscheidt 731.
 Schwalbe 737, 805.
 — J. 251.
 Schwan, Br. 722, 805.
 Schwartz 47, 69.
 Schwarz 46, 124, 170, 187, 199, 202, 240, 774, 805.
 Schweinburg 9, 13.
 Scott 462, 537, 548, 555, 560, 562, 563, 564, 565, 566, 568, 569, 571, 573, 575, 592, 593, 600, 605, 622, 628, 638.
 Sdrawomysslow, W. 714.
 Sedaillan, P. 705.
 Sédallian, P. 179, 256, 261, 677, 715.
 Seeber, F. 258.
 Seemann, G. 130.
 Seiberl, E. 780, 805.
 Seidel, E. 764, 805.
 Seidler 726, 805.
 Seiferle 102.
 Seiffert 84, 96, 97, 107, 108.
 — W. 131.
 Seifferth, G. 71.
 Seifried, O. 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 14.
 Seitz, A. 158, 165, 264, 735, 805.
 Seligmann 73, 130.
 — E. 484, 485, 506, 527, 686, 687, 715.
 Sellards 204, 264.
 Sellier, H. 798, 805.
 Selter 485, 519, 527, 536, 562, 563, 574, 602, 603, 604, 632.
 — H. 47, 60, 66, 67, 69, 70, 74, 75, 76, 79, 80, 81, 87, 100, 130.
 Serbonnes, de 45, 124.
 Sergeant, Edm. 130.
 Severin 514, 527.
 Sharp, E. A. 212, 264.
 Shau Ming Tao 255.
 Shaw, Dunn 639.
 Sherman, L. 643, 662, 705.
 Sherwood, N. P. 656, 715.
 Shibley, G. S. 264.
 Shinn, L. E. 674, 675, 715.
 Sia, R. H. P. 153, 207, 234, 256, 259, 263, 264.
 Sicard 534, 535, 601, 638, 639.
 Sickles, G. M. 264, 266.
 Siedamgrotzki 31.
 Siedler 760, 805.
 Siefried, O. 12.
 Siegl, J. 527.
 Siegmund, H. 548, 575, 576, 577, 578, 582, 597, 638.
 Sielken, H. 788, 805.
 Siemerling, E. 448, 463.
 Sierakowski, S. 711, 715, 717.
 Siewert 737, 747, 756, 805.
 Signorelli 551.
 Silberschmidt 89, 111.
 Silberstein, W. 174, 254, 264.
 Silcock, F. A. 715.
 Siler, I. F. 510, 527.
 Silva, Candido de 461.
 Simpson 592, 637.
 — A. S. 250, 264.
 — G. W. 701.
 Sindoni, M. B. 693, 703, 715.
 Singer 264.
 Sinn, H. 753, 805.
 Sioli, F. 300, 307, 327, 461.
 Skaar, T. 109, 110, 115, 116, 130.
 Skiba 21.
 Smatko, I. 717.
 Smillie, W. G. 264.
 Smirnowa-Samkowa, A. 715.
 Smith, J. 654, 669, 677, 683, 709, 715.
 — R. 791, 805.
 Smythe, M. G. 715.
 — R. H. 565, 638.
 Snjders 32, 40.
 Sobotka 241.
 Sockrider, B. T. 654, 655, 705.
 Solbrig, E. 476, 527.
 Solé 82, 85, 101.
 Solinus, H. 786, 805.
 Sombart 508.
 Sommerfeld, P. 640, 642, 679.
 Sonnenfeld, A. 251, 264.
 Sonntag, R. 764, 805.
 Soper, W. B. 48, 73, 130.
 Sorge 475, 527.
 Soroka, Max 217, 224, 254.
 Sotta 533, 601, 638.
 Souza 535, 638.
 Soyka 469.
 Spaeth 261.
 Spalding, O. B. 638.
 Spaleck, P. 783, 805.
 Spatz, H. 2, 3, 5, 14, 349, 350, 386, 462, 463.
 Sparrow, H. 654, 674, 703, 711, 715, 717.
 Speer, E. 448, 463.
 Spiegel, H. 761, 806.
 Spiegl, A. 14.
 Spielmeyer 2, 285, 328, 334, 337, 338, 349, 350, 352, 372, 382, 387, 388, 399, 419, 461, 463.
 Spitta, O. 747, 806.
 Spitzer 638.
 Spoelgen 767, 770, 806.
 Spuler, R. 735, 806.
 Ssissak, M. 715.
 Stadler 16.
 Staehlin, A. 89.
 Staehelin, R. 175, 264, 526.
 Stang 636.
 Starr 274.
 Starry 459.
 Stav 806.
 Stazzi 639.
 St. Clair 192, 200.
 Steen 19.
 Stefanopoli 552, 571.

- Steffen 204, 222, 233, 255.
 Stegemann, R. 751, 764, 806.
 Stein 777, 806.
 Steiner, Gabriel 268, 296, 322, 331, 459, 461, 462, 463, 464.
 Steinfeld 222.
 — J. 464.
 Steinfield, E. 715.
 Steinmann 361, 373.
 Stejskal, K. 251.
 Stengel, E. 444, 452, 463, 464.
 Stern, G. 20.
 Sternberg 68, 86.
 — F. 274, 458.
 — M. 251.
 Sterzi, Ippolito 112, 130.
 Stevens, F. A. 643, 670, 671, 676, 677, 678, 679, 689, 705, 715, 716.
 Stewart, F. W. 169, 243, 249, 250, 253, 264.
 Sticker 517.
 Stieffel 226, 260.
 Stillmann, E. G. 144, 156, 164, 165, 166, 168, 174, 197, 202, 203, 204, 218, 219, 264, 265.
 Stokes, W. Royal 628.
 Stolkind, E. 537, 555, 639.
 Strache, H. 782, 783, 806.
 Sträussler, E. 307, 327, 328, 329, 461.
 Straub, H. 469, 476, 527.
 Stempel, R. 274, 277, 281, 282, 299, 300, 459, 461.
 Streng 111.
 Stresemann 639.
 Strössner, E. 654, 716.
 Strümpell 352.
 Stricht, van de 38.
 Struensee 773, 806.
 Stryker 139, 140, 144, 265.
 Stubbs 16, 29.
 Stübben, J. 724, 731, 806.
 Stull, A. 265.
 Stuppy, G. W. 218, 219, 265.
 Sturdee 537, 548, 555, 560, 562, 563, 564, 565, 566, 568, 569, 571, 573, 575, 592, 593, 600, 605, 622, 628.
 Süpfle, K. 547, 617, 618, 621, 639, 740, 806.
 Sugg, J. Y. 264.
 Sukneff, W. W. 140, 141, 142, 218, 259, 261, 476, 528.
 Sundarajan, E. R. 510, 527.
 Sutherland, Sage 560, 639.
 Sutliff, W. D. 149, 150, 153, 232, 240, 241, 245, 255, 264.
 Sutton, D. C. 144, 157, 227, 244, 265.
 Swift 642.
 Sydenham 466.
 Sydenstricker 144, 157.
 Sygenstricker 265.
 Syrányi, Lajos 126.
 Syssak, M. 89, 93, 112, 128.
 Szirmai, F. 665, 667, 668, 693, 716.
 Szenajch, Wl. 701.
 Szontagh, F. v. 663, 716.
 Taillens 104, 110, 130.
 Takahashi 100, 112.
 Takami 265.
 Takeda, Morihito 716.
 Takeshi, Satake 716.
 Tallquist 35.
 Tamada, H. T. 710.
 Taminja 131.
 Tanaka, Yoshio 712.
 Tani 265.
 Tannhauser, S. 692, 706.
 Tarozzi 656, 693.
 Tartakowsky 638.
 Taut, Br. 806.
 Taylor, J. S. 654, 709.
 Teichmann, J. 669, 686, 713, 716.
 Teissier 636, 639.
 Teleky, L. 507, 508, 524, 528.
 Temme, Th. 740, 806.
 Tempé 109.
 Tendeloo 203.
 Terrel, E. E. 204, 207, 263, 265.
 Teubern, v. 548, 595, 639.
 Teutschländer 29.
 — O. 51, 52, 131.
 Teveli 505, 525.
 Tezner, O. 655, 661, 716.
 Thiele, H. 515, 528.
 — H. C. 687, 707.
 Thiesing, H. 785, 806.
 Thiessen 274.
 Thoma, A. 658, 681, 703.
 Thomas, K. 779, 806.
 Thomsen 265.
 — O. 528.
 Thomson 490.
 — A. P. 537, 555, 566, 573, 574, 593, 602, 639.
 Tidy, H. L. 639.
 Tiedemann 85, 96.
 Ties 573.
 Tieschner, Cl. 639.
 Tietz 470.
 Tiling 748, 806.
 Tillet 619.
 — W. S. 144, 154, 218, 233, 254, 257, 265.
 Tio Tjwan Gies 40.
 Tischler, K. H. 733, 806.
 Tisdall 733, 806.
 Titze 77, 78, 79.
 Tixier 104, 124.
 Tobias, J. W. 638.
 Tobler, W. 691, 716.
 Toda, Tadav 93, 131.
 Todorović, K. 656, 716.
 Togounova 88.
 Toit, Joh. du 41.
 Toldt 118.
 Tomarkin, E. 716.
 Tomcik, J. 716.
 Toomey, J. A. 655, 657, 716.
 Topley 480.
 — W. W. C. 257.
 Torrey 438.
 Townrol, B. S. 790, 806.
 Toyodo, Taro 716.
 Toyofuku 47, 69, 126.
 Trambusti 14.
 Tramontano 89, 129.
 Trancu-Rainer, M. 264.
 Trask, J. D. 176, 265, 645, 701, 717.
 Traum 102, 126.
 Traut 222, 720.
 Treisier 110.
 Trenti, E. 265.
 Trevan, J. W. 236, 265.
 Triboulet 533, 601.
 Triebel, W. 792, 806.
 Tritschler 381.
 Troisier 131.
 Truche 216, 218, 226, 249, 256, 265, 639.
 Tschechnowitz 93.
 Tuczek, F. 337, 461.
 Tuncif 494.
 Tunnicliff, R. 642, 675, 676, 682, 683, 689, 692, 708, 717.
 Turán, G. 639.
 Turnbull 597, 600.
 Turpin 88.
 Tzekhnovitzer 86, 99, 100, 102, 111, 119.
 Ubico, E. 110, 111.
 Udall 35, 41.
 Uffenheimer 117, 118, 131, 679.
 Uhlenhuth, P. 13, 14, 45, 49, 53, 54, 70, 76, 79, 80, 84, 96, 97, 103, 107, 108, 131, 253, 261, 438, 488, 519, 526, 528, 574, 639.
 Ulrici 126.
 Umanskaja, R. M. 331, 459.
 Ungar, G. 655, 716.
 — J. 639.

- Ungermann 68, 131, 261, 265.
 Unkada, S. 266.
 Unwin, R. 724, 806.
 Utenkoff 8.

 Vacek 111.
 Valente, Pulido 300, 313, 314, 461.
 Valentiner 455.
 Valino y Sueiro 112.
 Vallée 12, 77.
 Valtis 18, 40.
 — J. 55, 97, 124, 131.
 Vannier, P. E. 704.
 Vardou 499.
 Vas, B. 667, 717.
 Vaudremier 550.
 Vaughan 215, 222, 255.
 Vaux, C. J. 266.
 Vedder, J. D. 635.
 Veillon 694.
 Velden, R. von den 517, 528.
 Verdina, C. 266.
 Verge, J. 636.
 Verger 637.
 Viala 104.
 Vialle 639.
 Vickery 535, 639.
 Vickery 535, 639.
 Vidal 689.
 — J. 88, 131.
 Vignoles, W. A. 773, 806.
 Villard 639.
 Vinck 790.
 Vincke, E. 806.
 Vital-Brazil 112.
 Vitetti, G. 717.
 Vitner-Rosenthal 103.
 Vocke, W. 783, 806.
 Völker 545.
 Voelpke 725.
 Vogel, K. 266.
 Vogt, A. 735, 806.
 — Cécile 328.
 — Oskar 328.
 Voigt, J. 459.
 — L. 528.
 Voithenberg, v. 239, 240, 250, 251, 266.
 Volhard 251.
 Volk, R. 47, 54, 76, 127.
 Volkmann 31, 40, 41, 729, 787, 806.
 Vollum, R. 95, 96, 125.
 Volterra, M. 534, 551, 562, 606, 639.
 Vostrouchowa, E. E. 701.
 Vries, de 466.

 Wachsmann, K. 764, 806.
 Wade, J. 669, 709.

 Wadsworth, A. 152, 204, 229, 230, 238, 239, 244, 245, 266.
 — A. B. 698, 717.
 Wagner 532, 770, 796, 806.
 — E. 532, 570, 639.
 — Richard 124.
 — -Speyer 741, 770, 771, 806.
 Wahl, L. 806.
 Wahlgren, F. 266.
 Waitz 633.
 Wallace, G. B. 263.
 Wallgreen, Arvid 109, 110, 115, 116, 131.
 Walravans 112.
 Walter, R. 5.
 Wamoscher, L. 266.
 Ward 639.
 — H. K. 266.
 Warrack, J. S. 639.
 Warthin 274, 459.
 Wassermann 517, 709.
 Wasu, Ch. 153, 177, 200, 201, 202, 258, 266.
 Watanabe, Yoshimasa 88, 112, 131.
 Watson 84, 96.
 Wattjes 788, 806.
 Weaver 38, 676.
 Webb 64, 74, 80, 81, 131.
 Weber 77, 78, 79.
 Webster 480, 481.
 — L. T. 266.
 Weigert, R. 717.
 Weigmann, F. 785, 802.
 Weil 34, 88, 222.
 Weill 226, 227.
 — Hallée 88, 109, 110, 115, 116.
 Weinberg 533, 601, 639.
 Weinberger, M. 251.
 Weisbach, W. 806.
 Weise 756, 766, 801.
 — G. 719.
 Weiss 222.
 Weissbach 767.
 Weissfeiler 485, 528.
 — -Roudinesco 110, 131.
 Welikanoff, J. 688, 717.
 Welikanow, L. 266.
 Weltmann, O. 548, 554, 555, 639.
 Werner, M. 682, 708.
 Wernstedt, W. 494, 495, 497, 528.
 Westergaard, Harald 131.
 Western, G. T. 548, 572, 595, 596, 602, 604, 605, 606, 609, 610, 628, 632.
 Westlund, R. E. 179, 198, 266, 668, 713.
 Wethmar, R. 102, 121, 131.
 Wetzl 33.

 Wex 765.
 Weyl 525, 800.
 Wheeler, M. W. 654, 669, 672, 688, 709, 710.
 White 476.
 Whittle, C. H. 138, 169, 176, 180, 181, 185, 191, 195, 200, 202, 266.
 Wichnewsky, P. 131.
 Widal 633, 636, 639.
 Widowitz 548, 555, 560, 639.
 Wiedel 528.
 Wiedemann, Th. 783, 807.
 Wiedermann 807.
 Wieprecht, W. O. V. 745, 753, 807.
 Wierz, M. 781, 807.
 Wiesner 7.
 Wilbert 82, 102.
 Wilbruch 737, 807.
 Wilder, J. 464.
 Wildman, O. 638.
 Wilenko 679.
 Wilhelm, C. 639.
 Wilhelmi, J. 807.
 Wilke, W. 781, 807.
 Willenberg 14.
 Willer, H. 470, 528.
 William 80.
 — L. 257.
 Williams 64, 74, 131, 642.
 — A. 668, 677, 689.
 — A. W. 717.
 — J. W. 266.
 Willis 55, 66.
 — H. St. 64, 131.
 Wilson 157.
 Winterstein 749.
 Wirth 31, 33, 34, 38, 39, 40, 41, 636.
 — E. 191, 192, 266.
 Wischnewskij 102.
 Wisner, B. 267.
 Witte 5, 6, 9, 10, 11, 14, 327, 807.
 Wittfeld 780, 807.
 Wittstock 31.
 Wölfle 806.
 Wölz 769.
 Wohlers, H. 531, 551, 569, 638.
 Wohlfeil, Tr. 702.
 Wolf, G. 749, 806.
 Wolff 58, 113, 114, 187.
 — E. 532.
 — E. K. 142.
 — G. 131, 490, 528.
 — M. 532, 601, 639.
 — Eisner 717.
 — — A. 261.
 Wolfsohn, G. 267.
 Wollstein 197, 208.
 Wolmer 731, 807.

- Wolter, F. 467, 468, 469, 470, 471, 472, 479, 528.
 Wolz 807.
 Woo, S. T. 263, 264.
 Woods, H. M. 267.
 — P. E. 703.
 Woodward 512.
 Woronina, E. 692, 717.
 Wov 153.
 Wright, H. D. 12, 216, 267.
 Wülfling 702.
 Wurtz 639.
 Wynn, W. H. 227, 267.

 Yang, S. Y. 257.
 Yoshioka 144, 152, 174, 216, 218, 267.
- Yourevitch, V. 267.
 Yu 60.

 Zadek 80, 111, 131.
 Zajdel, R. 715.
 Zantop, H. 708.
 Zaruba, F. 753, 807.
 Zeiss, H. 520, 528.
 Zelenski, Th. 676, 717.
 Zelikina, A. 683, 700.
 Zeyland 88, 103, 111, 119, 121.
 Ziegler 14.
 Ziemann, H. 486, 528.
 Ziemssen, v. 636.
 Zimmermann 14.
 — M. 733, 807.
- Zingher 495.
 — A. 653, 654, 658, 661, 717.
 Zinsser 68, 131, 681.
 — H. 267.
 Zlatogoroff, S. J. 669, 678, 684, 694, 717, 718.
 Zlocisti, Th. 477, 528.
 Zoeller, Ch. 654, 656, 661, 718.
 Zoukerman 88.
 Zozaya, Jose 237, 267.
 Zschokke 32.
 Zsigmondy, R. 274, 277, 459.
 Zuber 694.
 Zubrowski, J. F. 718.
 Zülzer 488.
 — M. 449, 464.
 Zürn 15, 29.
 Zwick 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 14, 41, 634.

Sachverzeichnis.

- Abbaustoffe, lipide, bei multipler Sklerose 289.
- Abbautypen der Spirochäten 302.
- Abducenserkrankung bei multipler Sklerose 386.
- Abgase aus Gasfeuerstätten 750.
- Abort 723, 775.
- Abstand der Häuser 732.
- Abwasserbeseitigung 783.
- Aceton-Pyridinverfahren von NOGUCHI 281.
- Achsenzylinder, Argyrophilie der 366.
- Achsenzylinderdarstellung 290.
- Achsenzylinderdegeneration 413.
- ACHUCARO-KLARFELDSches Verfahren 413.
- ACHUCAROSches Verfahren 291, 329.
- Aegypten, Psittacosis in 552.
- Aerogene Reinfektion mit Tuberkelbacillen 47.
- Aesculinährboden 137.
- Affen, Erkrankung an Psittacosis 565.
- Resistenzerzeugung gegen die Superinfektion mit Tuberkelbacillen 46.
- Affenimpfung mit BCG 82, 102.
- Agglomeration der Spirochäten 297.
- Agglutinationsprüfung der Streptokokken 144, 147.
- Aktivierung der inaktiven Persistenz der Infektionserreger 353.
- Alastrim 512.
- Algier, Psittacosis in 552.
- Alkogel und Alkosol 275.
- Alkoholiker, Pneumonie der 209.
- Allergie gegen Tuberkulin und Immunität 64.
- — nach parenteraler Infektion mit BCG 98.
- Alter bei Pneumokokken-erkrankungen 208.
- Altersverteilung der Infektionskrankheiten 499.
- Alt tuberkulin 61.
- ALZHEIMERSche Krankheit 292.
- Amerika, Psittacosis in 627.
- Anaphylaxie 60, 61.
- gegen Tuberkelbacillen-leiber 65.
- Anaphylaxieprobe vor der Pneumokokkenserum-anwendung 239.
- Angina bei Psittacosis 585.
- Anginen in der Umgebung von Scharlachkranken 689.
- Anreicherung von Pneumokokken in Milch 148.
- Anreicherungsverfahren von FELTON 232.
- Antigen der Pneumokokken 217.
- Antigene Fähigkeit toter Tuberkelbacillen 68.
- Antigene der Tuberkelbacillen 63.
- Antigenherstellung aus Pneumokokken aus dem Liquor 149.
- Antikörper 63.
- bei Pneumonie 148.
- Antikörperlösung nach HUNTOON 241, 252.
- Antikörperlösungen, Gewinnung der 229.
- Antikörpernachweis bei latenter Durchseuchung 495.
- im Serum bei Pneumokokkeninfizierten 151, 154.
- Antikörperwirkung, heterologe 504.
- Antipneumokokkenserum 230, 234, 235, 238.
- Antitoxinbestimmungen bei Diphtherie 493.
- Antitoxische Substanzen im Serum DRCK-positiver und DRCK-negativer Individuen 658.
- Arbeiter, Kleinwohnungen für 725.
- Arbeiterschutzmaßnahmen und Tuberkulosesterblichkeit 508.
- Areolierung, circumfokale 361.
- Argentinien, Psittacosisepidemie in 540.
- Argyrocysten bei multipler Sklerose 302, 393.
- Argyrophile Körnchen im Ependym der Seitenventrikel 410.
- Argyrophilie der Achsenzylinder bei multipler Sklerose 391.
- der Gewebe und Mikroorganismen 280.
- der Gitterfasern 411.
- Aspirationspneumonien 177, 178.
- Assanierung des Bodens 467, 468.
- Atypien der progressiven Paralyse 328.
- Aufspaltung des BCG-Stammes in apathogene und virulente Varianten 93.
- Ausbreitung der Vira 7.
- Auslese-Krankheiten 499.
- Auslöschphänomen 494, 644, 697.
- Außenmauern 745.
- Autoinfektion mit Pneumokokken 204.
- bei Pneumonie 155.
- Autovaccinetherapie der Pneumonie 224, 225.
- Avirulenz des BCG-Stammes 82.
- BABESSche Knötchen 3, 351.
- Bacillenträger 478.
- Bactericidie der Pneumokokken 207.
- Bacterium lymphophilum 438.
- Bad 773.
- Bakterien, avirulente 467.
- Bauchfellveränderungen bei Hühner-Leukomyelose 25.
- Baufarbenplan 749.
- Baugesellschaften 725.
- Baukosten 726.
- Bauordnungen 721.
- Baustoffe, hygienische Anforderungen an die 755.
- Bauteile 745.
- Bauten, Orientierung der 731.

- Bauweisen, kritische Besprechung 757.
- BCG-Durchtritt durch den Darm bei Meerschweinchen 119.
- BCG-Impfung 81.
- von Affen 102.
- bei Kaninchen und Meerschweinchen 88.
- Statistik der 111 f.
- BCG-Kultur, Abspaltung virulenter Formen aus der 95.
- BCG-Stamm 82.
- Aufnahme des — — bei der Verfütterung 117, 119, 121.
- Aufspaltung des — in apathogene und virulente Varianten nach PETROFF 93.
- Wirkung der oralen Vorbehandlung mit dem 99.
- Wirkung parenteraler Vorbehandlung mit dem 98.
- Bebauungsplan 739.
- Bedarf an Wohnungen, jährlicher 728.
- Befeuchtungsrichtungen 779.
- BEHRINGSche Methode der Schutzimpfung 76.
- BEHRINGScher Impfstoff 78.
- BEHRINGSches Heilserum bei Diphtherie 515.
- Bekämpfungsmaßnahmen gegen Seuchen 500.
- Bekleidung der Wände 748.
- Beleuchtung, künstliche, der Wohnung 723, 733.
- Belgien, Kleinwohnungen in 790.
- Belichtung in Gartenstädten 732.
- der Wohnungen 730.
- Belüftung 735.
- künstliche 736.
- Berufshygiene und Tuberkulosesterblichkeit 508.
- Besonnung der Räume 732.
- Betonbauten 759.
- BIELSCHOWSKYSches Verfahren 283.
- BIELSCHOWSKY-MARESSches Verfahren 291, 329.
- Bipolariseseptikämie 354.
- Blockversilberungsmethode 273.
- Blut der Hühner, normales 19.
- Blut, Pneumokokkentypen im strömenden 187.
- Blutbild, weißes, bei Leukämie der Säugetiere 33.
- Blutgruppen und Seuchen 504.
- Blutgruppenreaktion und DICK-Reaktion 504.
- Blutkulturenergebnisse bei Pneumokokkenpneumonien 188.
- Blutplättchen der Hühner 19.
- Blutveränderungen bei Lymphoblastocytose der Säugetiere 38.
- Bodenassanierung 467, 468.
- Bodendurchlässigkeit 467.
- Bodenfeuchtigkeit 736.
- Bodenfläche 766.
- Bodengasintoxikation des Blutes und der Gewebe 467, 471.
- Bodenraum 753.
- Bodenreform 724.
- Bodenschall 738.
- Bodentheorie 467.
- Bodenverunreinigungen 469.
- Bohrkäfer 785.
- BORNASche Krankheit der Pferde 2, 5, 7, 9, 10, 269, 351.
- Bovovaccination 76, 78.
- Brasilien, Psittacosis in 552.
- Brenzkatechinelösung 287.
- BRESLAU-Bacillen 534.
- BRESLAU-Erreger 491.
- BRILLSche Krankheit 489.
- Bronchiektatiker bei Influenzaepidemien 497.
- Bronchitis, Pneumokokken und Influenzabacillen bei 181.
- Bronchopneumonie 134, 177.
- Vaccinetherapie bei 226.
- Bronchopneumonieherde 497.
- Bronchopneumonien bei Herzinsuffizienz und Arteriosklerose 185.
- bei Kindern, Pneumokokkentypenverteilung bei 199.
- Brücke, Entmarkungsherde in der 385.
- Brüstungshöhe 732.
- Bubonenpest 476, 510.
- CALMETTESches Schutzimpfungsverfahren 59, 81, 103.
- Vaccin 81.
- Canada, Psittacosis in 552.
- Capillarbronchitis 177.
- Cellophan 285.
- Cerebrospinalmeningitis 484.
- CHAGASKrankheit 351.
- Chemotherapie bei Seuchen 512, 516.
- Chinisierung bei Malaria 516.
- Cholome bei Säugetieren 38.
- Cholera 466, 475, 488.
- Hausfliegen als Überträger der 785.
- Choleraentstehung 469.
- Choleraepidemie in Hamburg 467, 506.
- Choleraodesfälle 510.
- Cholera vibrionen 488.
- Giftbildungsvermögen der 467.
- CHRISTELLERSches Gefrierschnittverfahren 424.
- histophotographisches Verfahren 274, 284, 294.
- COLES-Körperchen bei Psittacosis 611, 620.
- Colibakterien 487.
- Conjunctivitis, Pneumokokken bei 135, 148.
- Pneumokokkentypen bei 187.
- bei Psittacosis des Menschen 584.
- Corpora amyloacea 289.
- Coryne-Bacterium scarlatinae 695.
- Cuba, Psittacosis auf 552.
- Cyanose bei Psittacosis 589.
- Dach 751.
- Dachwohnung 741.
- Dänemark, Kleinwohnungen in 791.
- Psittacosis in 551.
- Darm, Resorption von Tuberkelbacillen durch den 117.
- Darmveränderungen bei Lymphoblastocytose der Säugetiere 37.
- Darstellungstechnik der Krankheitserreger 271.
- Dauerausscheider von Influenzabacillen 497.
- Degeneration, lipoid, in Markscheidendestruktionsherden 370.
- Degenerationstypen der Spirochäten 341, 342.
- Delirien bei Psittacosis 583.
- DEL RIO-HORTEGASche Mikrogliä 304.
- Denguefieber 470.
- Depressionsimmunität 52.
- Desinfektionsmaßnahmen 500.
- Deutschland, Psittacosisfälle in 546, 628.
- Dezentralisation des Wohnungswesens 723, 724.
- Diarrhöe bei Psittacosis des Menschen 590.
- DICKSche Reaktion 60, 504, 646, 651, 653 f.
- — negative, nach Masern 655.
- DICK-Test 493, 494.
- DICK-Toxin 658 f.
- Dielenhaus 765.
- Diphtherie 484, 489, 493.

- Diphtherie, Einfluß der aktiven Immunisierung und des Heilserums 514.
 — jahreszeitliche Schwankungen der 499.
 — latente Durchseuchung bei 495.
 — Periodizität der 503.
 Diphtherieerreger 354.
 Diphtherieheils Serum 483.
 Diphtherie-Pandemie 475.
 Diphtherietoxininjektion bei tuberkulösen Mäusen 51.
 Diplococcus pneumoniae 533.
 Diplostreptococcus 138.
 Disposition zu Pneumonie 154, 157.
 — bei Seuchen 480, 483.
 — bei Typhus 474.
 Dissoziation der Immunität gegen tuberkulöse Infektion 65.
 DOCHREZ-Antitoxin 670.
 Doppelfenster 753.
 Doppelhäuser 723, 742.
 Dresdener-Stäbchen bei Psittacosis 617.
 Druckfestigkeit der Baustoffe 756.
 Drüsenmagenveränderungen bei Hühner-Leukomyelose 25.
 DUCHONNEsche Lysovacine 226.
 Durchlässigkeit der Baustoffe 755.
 Durchlüftung der Wohnung 735.
 Durchreichöffnung 772.
 Durchseuchung, latente 466, 492.
 — — bei Tuberkulose 496.
 Durchseuchungsgeschwindigkeit 499.
 Durchseuchungssimmunität 58.
 Durchseuchungsresistenz 122, 497.
 Eierstocksveränderungen bei Hühner-Leukomyelose 25.
 Eigenbewegungen der Spirochaete pallida 312.
 Eileiterveränderungen bei Hühner-Leukomyelose 26.
 Einfamilienhaus 723.
 Einfamilienreihenhäuser 742, 743.
 Einschleppungskontakt 475.
 Einschlüsse 4.
 Eintrittspforte ins Zentralnervensystem für Infektionserreger 353.
 Einzelfeuerung 780.
 Einzelwohnungszentralheizung 781.
 Eisenfenster 754.
 Eiteruntersuchung auf Pneumokokken 148.
 Elektrisches Licht 734.
 Elektrolytfällung 275, 280.
 El-Tor-Vibrionen 488.
 Empfänglichkeit für Pneumokokken und Streptokokken 496.
 — bei Seuchen 480.
 Empyem, Pneumokokkentenverteilung bei 166.
 Empyema pleurae 175.
 Empyeme, metapneumonische und parapneumonische 175.
 Empyemerreger 175.
 Empyemstämme der Pneumokokken 177.
 Encephalitiden bei Tieren 1.
 — — nichteitrig 1.
 Encephalitis enzootica 3, 5.
 — epidemica 2, 4, 351.
 — lethargica 354, 362, 468.
 — metastatica 386.
 — beim Schwein 11.
 — post vaccinationem 354.
 Encephalomyelitis, disseminierte 387.
 — enzootische 2, 4.
 Endarteriitis der Hirngefäße 328.
 England, Kleinwohnungen in 790.
 — Psittacosis in 548, 628.
 Enterokokken 137.
 Entmarkungsherde 362.
 — regionale Verteilung der 376.
 — Silberzellen in den 394.
 — Zusammenfließen der 385.
 Entmarkungsprozeß der Nervenfasern 367.
 Epidemiologie der menschlichen Pneumokokkeninfektionen 154, 194.
 Epidemiologische Unklarheiten 517.
 Erbrechen bei Psittacosis 584.
 Erbtypus bei Seuchen 501.
 Erreger, Masse und Virulenz der 482.
 — und Organismus 480.
 Erregernachweis bei multipler Sklerose 270.
 Erregerpersistenz bei multipler Sklerose 355.
 Ersatzbauweisen mit Hohlsteinen 757.
 Ertuban 60.
 Erysipelstreptokokkentoxine 684.
 Erythroblasten bei Hühnern 21.
 Erythrocyten der Hühner 19, 20, 21.
 Erythrocytenzahl, normale, bei Tieren 33.
 Erythrogonien bei Hühnern 21.
 Euter bei Lymphoblastocytose der Tiere 37.
 Exanthem bei Psittacosis des Menschen 590.
 Explosiv- und Tardivepidemie 473.
 Facialislähmung bei multipler Sklerose 386.
 FANCONI-Reaktion 663, 664.
 Farbe der reflektierenden Fläche 732.
 Farbtöne für Wand- und Deckenflächen 748.
 Fassadenfarben 748.
 Feigung, stille 497.
 FELTONSches Pneumonie-serum 240.
 Fenestrastahlfenster 754.
 Fenster 753.
 Fensteröffnungen, Größe und Lage der 732.
 Fensterverglasung 733.
 Fernheizung 781.
 Fettsäuren, Verhalten der Pneumokokken gegenüber 135.
 Feuchtigkeitsschutz 747.
 Feuerwiderstandsfähigkeit der Baustoffe 756.
 Flachbauten 741.
 Fleckfieber 466, 473, 477.
 — und BRILLsche Krankheit 489.
 Fleckfieberübertragung durch Insekten 785.
 Fleischvergiftung 491.
 Flora bei Bronchopneumonien 178.
 — der Schleimhäute 496.
 Formolpigment 288.
 Fortpflanzungszentren der Spirochaete pallida 310.
 Frankreich, Kleinwohnungen in 792.
 — Psittacosis in 550, 628.
 Freiflächen im Bebauungsplan 739.
 FRIEDLÄNDER-Bacillen 160, 182, 204, 533.
 FRIEDMANNSches Mittel 81.
 FRÖHNER-DOBERSTEINSche Krankheit 3, 4, 5, 7.
 Frostbeständigkeit der Baustoffe 756.
 Fütterungstuberkulose 105.
 Fütterungsversuche mit BCG an Affen 82.
 Fußbodenheizung 783.
 Fußböden 750.

- GÄRTNER-Erreger 491.
 Galle, Auflösung der Pneumokokken in 136.
 Galle-Milchzucker-Lackmusbouillon 136.
 Galleprobe für Pneumokokken 135, 138.
 Gartenstädte 724.
 Gasbadeöfen 774.
 Gasfeuerstätten 750.
 Gasglühlicht 734.
 Gasheizung 782.
 Gasherde 772.
 Gebäudegründriß 764.
 Geflügellähme 4.
 Geflügelpest 2, 5.
 Geflügeluberkulose 75.
 Gefrierschnittverfahren 284.
 Gehirn, Recurrensspirochäten im 331.
 Gehirnentzündungen, nicht-eitrige, lymphocytäre, bei Tieren 1.
 Gehirnues 2.
 Gehirnmark, Entmarkungs-herde im 385.
 Gel 275.
 Gelbildung 276.
 Gel-Gerüst-Methode 286.
 Geräusche, Vermeidung der 738, 739.
 Gerippebauweise 759.
 Geschoßhöhe 732.
 Geschoßzwischendecken, Isolierung der 738.
 Gewebsveränderungen durch Erreger bei multipler Sklerose 357.
 Gitterfasern bei multipler Sklerose 411, 436.
 Glia bei multipler Sklerose 399.
 Gliadarstellung mit Silber-salzlösungen 291.
 Gliafaserproduktion 362.
 Gliazellen, Spirochäten in 300.
 Gliazelleneinwanderung in den Lymphraum 400.
 Gliederschmerzen bei Psittacosis 584.
 Gonokokken 488.
 Granulom, infektiöses, bei Tieren 38.
 Granulome bei Psittacosis 583.
 Granulomencephalitis der Kaninchen 3.
 Graue und weiße Hirnsubstanz, Entmarkungs-herde in der 385.
 Greisenpneumonie 178.
 Grippe 466.
 Grippepidemien 475, 481.
 Grippeimmunität 517.
 Grippepneumonien 178, 187, 194, 199, 209.
 Grippeverlauf bei Tuberkulösen 51.
 Großindustrie und Klein-wohnungen für Arbeiter 725.
 Großplattenbauweisen 759.
 Großstädte, Aufteilung der 723.
 Großwohnhaus 741.
 GRUBER-WIDALSche Reaktion 62.
 Grudeherd 773.
 Gründungen 745.
 Grundmauern 747.
 Grundrißfläche 767.
 Grundstückbebauung 740.
 Grundwasserstand 467, 468, 469.
 Gruppenheizungen 780, 781.
 Gummien des Gehirns 328.
 Gußbeton 759.
 Hämoglobingehalt gesunder Tiere 33.
 Hämolysefähigkeit der Scharlachstreptokokken 692.
 Häuserblöcke, Belüftung der 736.
 Haffkrankheit 466, 468, 519.
 Halbparasiten 488.
 Hamburger Choleraepidemie 467.
 Hannoveraner Typhusepidemie 473.
 Harnblase bei Lymphoblastomatose der Rinder 36.
 Hartholz-Riemenfußboden 751.
 Hausbock 785.
 Hausfliegen als Krankheitsüberträger 785.
 Haushöhe 743.
 Hausleitungsrohre 783.
 Hausmüll und seine Beseitigung 784.
 Hausschwamm 785.
 Hausungeziefer 785.
 Hautreaktion durch Fütterung mit BCG 97.
 — nach intracutaner Pneumokokkeneinverleibung 222.
 Hautschuppen bei Scharlach 685.
 Hautveränderungen bei Psittacosis des Menschen 590.
 Hawai-Inseln, Psittacosis auf den 552.
 Heilsera bei Pneumonie, Wertbestimmung der 234.
 Heilserumwirkung auf den Diphtherierückgang 515.
 HEINE-MEDINSche Krankheit 2, 4, 5, 7, 354.
 Heißwasserheizung 780.
 Heizflächenwirkungsgrad 778.
 Heizkörper 779, 782.
 Heizung, elektrische 783.
 Heizmaterial 781.
 Heizung der Kleinwohnung 777.
 Helpin 71, 72.
 Heraklitplatten 762.
 Herdform bei multipler Sklerose 358.
 Herdgröße und -alter bei multipler Sklerose 357.
 Herdpneumonie 134, 177.
 Herdpneumonien bei Arteriosklerose und Herzinsuffizienz 185.
 — bei Infektionen des Kindesalters 209.
 — bei Infektionskrankheiten 178.
 — postoperative 181.
 Herdpneumonienentstehung auf dem Luftwege 206.
 Herpes labialis bei Psittacosis 585.
 Herpesvirus 354.
 Herz bei Hühner-Leukomyelose 26.
 — bei Lymphoblastocytose der Säugetiere 36.
 Herzmuskelschwäche bei Psittacosis 589.
 HEUBNERSche Endarteriitis 328.
 Hirnnervenerkrankung bei multipler Sklerose 387.
 Hirnrinde, Spirochaete pallida in der 316.
 Hirsnsyphilis 327.
 Hirnventrikel, Entmarkungs-herde in den 377.
 Histologische Erscheinungen bei multipler Sklerose 362.
 Hochdruckdampfheizung 780.
 HODGKINSche Krankheit bei Tieren 38.
 Höhe des Raumes 766.
 Höhlensystem des Gehirns, Entmarkungs-herde im 385.
 Hogcholera 4.
 Hohlsteine, Ersatzbauweisen mit 757.
 Hohlwand als Wetterschutz 746.
 Holland, Kleinwohnungen in 788.
 — Psittacosis in 551.
 Holzbauweisen 762.
 Holzdecken 751.
 Holzfachwerkbauten 763.
 Holzfensterkonstruktion 753.
 Holzfußböden 750, 751.
 HORREGASche Methode 277, 291.
 — Mikrogliaocyten 399.

- Hubalecksteine 758.
 Hühner-Leukomyelose 15.
 Hühnerparalyse, infektiöse 2.
 Hühnerpest 354.
 Hühnerspirochaete 272, 274.
 Hund, Leukämie beim 34.
 — Lymphoblastocytose beim 31.
 Hundestaube 2.
 Hungerepidemie 466.
 HUNTOONSche Lösung bei Pneumonie 233.
 Husten bei Psittacosis des Menschen 583, 585.
 Hydrogel 275.
 Hydrosol 275.
 Hygiene der Kleinwohnung 719.
 Hypotonie bei Psittacosis 589.
- Immunbiologische Wechselbeziehungen der Infektionserreger 499.
 Immuner Boden 467.
 Immunisierung mit abgetöteten Tuberkelbacillen 70.
 — aktive, bei Diphtherie 514, 515.
 — — gegen Pneumokokkeninfektion, beim Menschen 222.
 — — und Seuchengang 512.
 — — von Tieren gegen Pneumokokken 216.
 — durch Fütterung von abgetöteten Pneumokokken 220.
 — durch Injektion von abgetöteten Pneumokokken 219.
 — kleiner Laboratoriumstiere mit BCG 101.
 — latente 495.
 — von Pferden mit Pleuraexsudat 233.
 — von Pferden mit Scharlachstreptokokkentoxin 647.
 — gegen Pneumokokkeninfektion durch Inhalation abgetöteter Pneumokokken 218.
 Immunisierungsmethoden mit avirulenten Tuberkelbacillen 74.
 Immunisierungsversuche mit BCG an Affen und Rindern 102.
 — beim Menschen mit abgetöteten und lebenden Tuberkelbacillen 80.
 — an Rindern 47.
 — von SELTER 79.
 — mit lebenden Tuberkelbacillen 74.
- Immunisierungsversuche mit voll virulenten Tuberkelbacillen 74.
 — von UHLENHUTH 79.
 Immunität, aktive — oder Infektionsimmunität 52.
 — erworbene 481, 493.
 — gegen Pneumokokken und Streptokokken 497.
 — bei Pneumokokkeninfektion 206.
 — gegen Reinfektion mit Tuberkulose 65.
 — spezifische 50.
 — gegen aerogene Superinfektion mit Tuberkelbacillen nach trachealer Vorbehandlung 49.
 — gegen Tuberkulose, erworbene 44.
 Immunitätsreaktion 50.
 Immunitätsreaktionen bei Scharlach und Diphtherie 483.
 Immunitätsverhältnisse bei Borna 10.
 Immunsera, Wertbestimmung der 151.
 Immunspezifische Reaktionsweise 50.
 Impfschädigungen in Lübeck 103, 105.
 Impfschutz, Abhängigkeit des — von der Stärke der Infektion 66.
 — gegen Infektion mit Tuberkulose auf dem Inhalationswege 47.
 Impfstoff, KOCHScher, und BEHRINGScher 79.
 Impfung, JENNERSche 483.
 — gegen tuberkulöse Infektion 69.
 Impfungen mit dem Mittel FRIEDMANNs 81.
 — mit dem Vaccin von SELTER 79.
 Impfverfahren gegen Tuberkulose 43.
 Individualitätstheorie 492.
 Infektion mit künstlich abgeschwächten Tuberkelbacillen 76.
 — latente 498.
 — stumme 497.
 — mit artfremden Tuberkelbacillen 75.
 — Resistenz gegen tuberkulöse 44.
 Infektionsabstufung und Resistenzgrad 66.
 Infektionsimmunität bei Tuberkulose 52.
 — bei Syphilis 53.
 Infektionskinetik 498.
- Infektionskrankheiten des Zentralnervensystems 270, 349.
 Infektionsweg bei Pneumokokkeninfektionen, Bedeutung des 203.
 Infektkettenlehre 498.
 Infiltratbildung, adventitielle 374.
 Influenzabacillen 160, 179, 180, 182, 488, 497.
 — bei lobärer Pneumonie 167, 168.
 Influenzabacillenträger 497.
 Influenzaepidemie 468, 475.
 Influenzapandemie 497.
 Influenzavirus 476.
 Inhalationstuberkulose 47, 48.
 Inkubationszeit 475.
 Innenausstattung, hygienische Grundsätze der 776.
 Innenwände der Wohnung 747.
 Intratracheale Infektion mit Tuberkelbacillen 48.
 Isolierung der Geschloßzwischendecken 738.
 Isolierungsmaßnahmen 500.
 Italien, Kleinwohnungen in 793.
 — Psittacosis in 551.
- JAHNELSche Schnellversilberungsmethode 300.
 JAHNELSches Verfahren 271, 278, 284, 292.
 Jahreszeiten und Seuchen 509.
 JENNERSche Impfung 483.
 Jodvaccine 226.
 JOEST-DEGENSche Einschlüsse 5, 7.
 JOETSche Körperchen 349.
- Kachelofenheizung 780.
 Kälber, Lymphoblastocytose der 31.
 Kaltblütertuberkelbacillen 75.
 Kampfgaspneumonien 178.
 Kanalisation 467, 472, 479, 784.
 Kanarienvogel, Infektion mit Psittacosis 564, 608.
 Kaninchen, Leukämie mit Lymphosarkomatose bei 32.
 — Pathogenitätsprüfungen des BCG-Stammes an 91.
 — Resistenzzeugung gegen Superinfektion mit Tuberkelbacillen bei 46.
 Kaninchenimpfung mit abgetöteten bovinen Tuberkelbacillen 71.

- Kaninchensepticämie 486.
KANZLER-KUFSSCHE Gefrierschnittmethode 284.
KANZLERSCHES Verfahren 282.
Kapselbacillen 487.
Kapselbildungsvermögen der Pneumokokken 135.
Kasernenparatyphusepidemie 470.
Katarrhalfieber der Rinder 2, 5, 7, 8.
Katzen, Erkrankung an Psittacosis 565.
Keimträger 466.
— in der Umgebung von Pneumoniekranken 166.
Kellerraum 753.
Kerne der Silberzellen 394.
Kerzenflammenformen der Pneumokokken 135.
Kinderpneumonien 208.
Kinetik der Infektion 498.
Klärgruben 784.
Kleiderläuse als Überträger des Fleckfiebers 785.
Kleinhäuser 742.
Kleinhirn, Entmarkungsherde im 385.
— *Spirochaete pallida* im 316.
Kleinhirnerkrankung, syphilitische 328.
Kleinhirnerkrankung bei multipler Sklerose 383.
Kleinstwohnungen 764, 768.
Kleinwohnung, Abort 775.
— Abwasserbeseitigung 783.
— Außenmauern und Gründungen 745.
— Bad 773.
— Bauteile 745.
— Belichtung 730.
— Belüftung 735.
— Dach 751.
— Dielenhaus 765.
— Entwicklung im Auslande 787.
— Entwicklung in deutschen Städten 720.
— Entwicklung auf dem Lande 786.
— Fenster 753.
— Fußböden 750.
— Gebäudegrundriß 764.
— Großplattenbauweise 759.
— Gußbeton oder Schüttbauweise 759.
— Hausmüll und seine Beseitigung 784.
— Hausungeziefer und Wohnungsschädlinge 785.
— Heizung 777.
— Ersatzbauweisen geformter Hohlsteine 757.
— Holzbauweisen 762.
— Hygiene der 719 f.
- Kleinwohnung, hygienische Anforderungen an die Baustoffe 755.
— hygienische Grundsätze bei der Innenausstattung 776.
— Innenwände 747.
— Küche und Nebenräume 771.
— Lehmbauweisen 764.
— Leichtbetonbauweisen 761.
— Montage- oder Trockenbauweisen 762.
— Raumzahl und Raumgröße 765.
— Schutz gegen Feuchtigkeit 736.
— Schutz gegen Schall 737.
— Skelet-, Gerippe- und Spantenbauweise 759.
— Stahlbauweisen 760.
— Trinkwasserversorgung 783.
— Tür 754.
— Waschküche 775.
— Ziegelhohlbauweisen 757.
— Zwischenböden 750.
Kleinwohnungen für Arbeiter der Großindustrie 725.
— kritische Besprechung älterer und neuerer Bauweisen 757.
— Bebauungsplan 739.
— Hygienische Forderungen bei — und Kleinstwohnungen 730, 764.
— Laubenganghausbauten 765.
— Schornsteine 749.
Kleinwohnungsbau 721.
Kleinwohnungsfrage, gegenwärtiger Stand der 722.
— in der Vorkriegszeit 720.
Klimaperioden und Seuchen 468.
Klimaschwankungen und Seuchenbewegung 468, 472, 511.
Klimatische Einflüsse bei Seuchen 509.
Knochenmark bei Hühner-Leukomyelose 26.
— bei Lymphomatosen und Leukämien der Säugetiere 37, 39.
Kochscher Grundversuch 44, 50.
Kochsches Vaccin 78.
Kochvorrichtungen, elektrische 773.
Kohlenherd 772.
Kokken, gramnegative 487.
Kollaps bei Psittacosis des Menschen 589.
Kollapsneumonien 177.
- Komplementbindungsversuche zur Differenzierung von Scharlachstreptokokken 679.
Konstitution bei Seuchen 485.
Kontagionistische Anschauung, Einwände gegen die 478.
— — Faktoren von Bedeutung für die 476.
Kontaktepidemien und ihre Bekämpfung 473.
Kontaktinfektion 473.
Kontakttheorie 473.
Kopfschmerzen bei Psittacosis 584, 589.
Krankheitsbereitschaft 485.
Krankheitsdauer der Tuberkulose 59.
Krankheitserreger, extracellulär liegende 418.
— und Gewebefund bei multipler Sklerose 268.
Krankheitskeime bei progressiver Paralyse 270.
Krankheitsüberträger in Wohnungen 785.
Kreislauforgane bei Psittacosis des Menschen 589.
Kreislaufschwäche, Bronchopneumonien durch 185.
Kreuzschmerzen bei Psittacosis 584.
Kriegerheimstättenbewegung 725.
Küche mit Nebenräumen 771.
KUFSSCHE Methode 282.
KUFFERSCHE Zellen, Veränderungen der — bei Psittacosis 575, 577, 579, 582.
- Labmagen bei Lymphoblastocystose der Rinder 37.
Lackmusmilch, Verhalten der Pneumokokken in 136.
Lärmbekämpfung 737.
Landesplanung 724.
Lanzettkokken 138, 142.
Lappenpneumonie, Entstehung der 211.
Laubenganghausbauten 765.
Laus bei Fleckfieber 477, 785.
Leber bei Lymphoblastocystose der Säugetiere 36, 39.
Leberschwellung bei Psittacosis des Menschen 590.
Leberveränderungen bei Papageien bei Psittacosis 575, 580, 582.
— bei Psittacosis des Menschen 600.
Lebervergrößerung bei der Hühner-Leukomyelose 23, 27.

- Leberzellbalken, Spirochäte pallidae in 282.
 Lehmhausbauweisen 764.
 Leichtbetonbauweisen 761.
 Leinfarbenanstrich 748.
 Leipziger Regulativ 766.
 Leptospiiren der WEILSchen Krankheit 272, 274.
 Letalitätschwankungen bei Pocken 513.
 Letalitätsverhältnisse der Tuberkulose 59.
 Letalitätsziffern bei Pneumonien mit positiven und negativen Blutkulturen 189.
 Leukämie beim Hunde 34.
 — lymphatische, beim Rind 34.
 — der Säugetiere, weißes Blutbild bei der 33.
 Leukämien, Lympho- und Myeloblastosen der Säugetiere 30 f.
 — und Lympho-Myeloblastosen der Säugetiere, Ursache der 39.
 Leukanämie bei Leukomyelose der Hühner 27.
 Leukocyten der Hühner 21.
 — Spirochäten in 300.
 Leukocytenzahl, normale, bei Tieren 33.
 Leukocytose bei Hühnern 21.
 Leukomyelose der Hühner 15 f.
 — — anämische und lymphatische Form 27.
 — — Anatomischer Befund 23.
 — — ansteckung 17.
 — — Behandlung 29.
 — — Impfung 17.
 — — Infektionsstoff 18.
 — — Inkubationszeit 17.
 — — Überträger 18.
 — — Verhütungsmaßregeln 29.
 — — Vorkommen, Verbreitung, Übertragbarkeit 16.
 — und Tuberkulose 19.
 Leukomyelotische Geschwülste bei Hühnern 26.
 LEVADITISCHES Verfahren 274, 292.
 LEVINTHALAGAR 145.
 LEVINTHALSche Körperchen bei Psittacosis 612, 620.
 LICHTHEIMSche Herdchen 352.
 LIESEGANGSche Ringe 280.
 Linoleumbelag des Fußbodens 750.
 Linsenkern, Entmarkungsherde im 385.
 Lipoide Abbaustoffe bei multipler Sklerose 289.
 Lipoide der Tuberkelbacillen 63.
 Liquor cerebrospinalis, Pneumokokkentypen im 187.
 — — Recurrensspirochäten im 331.
 — — Virus im — — bei multipler Sklerose 456.
 Liquorbefund bei Psittacosis des Menschen 589.
 LISSAUERSche Paralyse 347.
 Lobärpneumonienentstehung auf dem Luftwege 206.
 Lokalistische Theorie 466.
 Louros-Vaccine 655.
 Lückenzellen im Hühnerblut 20.
 Lüftung 735.
 Lüftungsverhältnisse der Mietskasernen 723.
 Lues, Infektionsimmunität bei 53.
 Luftaustrocknung durch Heizung 779.
 Luftheizung 780.
 Luftschaal 738.
 Lumbalflüssigkeit-Untersuchung auf Pneumokokken 148.
 Lumbalpunktat, Pneumokokkenstämme aus 191.
 Lumbalpunktatuntersuchung bei Pneumokokkeninfektion 150.
 Lungenbefund bei Psittacosis des Menschen 596.
 Lungenentzündung, Pathogenese 209.
 — als Todesursache 134.
 Lungenentzündungen, Bekämpfung der 213.
 — nichtlobäre 177.
 — Pathogenese der 194.
 Lungenerkrankung bei Psittacosis der Menschen 580, 585.
 Lungeninfektion durch Aspiration von Pneumokokken 205.
 Lungenödem 185.
 Lungenpest 476, 510.
 Lungenuntersuchung 146.
 Lungenuntersuchungen an der Leiche, bakteriologische 183.
 Lymphatisches Gewebe beim Huhn 21.
 Lymphdrüsenveränderungen bei tuberkulös infizierten Meerschweinchen 55.
 Lymphknotenhyperplasie, aleukämische, beim Kalbe 35.
 — bei Meerschweinchen 32.
 Lymphoblastocytose der Säugetiere 30, 31.
 — — Herz bei 36.
 — — Histologisches 38.
 — — Kennzeichen 32.
 — — pathologische Anatomie 35.
 — — Prognose 39.
 — — Tragsackveränderungen bei 36, 39.
 Lymphocytäre Reaktionen bei Infektionskrankheiten des Zentralnervensystems 416.
 Lymphocyten, argyrophile 305.
 — Eigenbeweglichkeit der 400.
 Lymphocytenausstreuungen bei multipler Sklerose 398.
 Lymphocytenzahl, normale, bei Tieren 33.
 Lymphocytomatose 31.
 Lymphogranulom bei Tieren 38.
 Lymphomatose, Übertragen der leukämischen 40.
 Lyssa 3, 4, 5, 7, 10, 269, 349.
 Mäuse, Infektion mit Psittacosis 608.
 Mäusetypus 480.
 Mäuseversuch zum Pneumokokkennachweis 147.
 Mäusevirulente Pneumokokken 160.
 Magen-Darmtractus, Infektionsstoffaufnahme durch den 117.
 Makrophagen, Spirochäten in 300.
 Malaria 466, 473, 477, 486.
 — jahreszeitliches Auftreten der 510.
 Malariasterblichkeit 516.
 Mansardenwohnung 741.
 MARAGLIANOSches Vaccin 80.
 Markschatthenherde 367.
 Markscheidendestruktionsherde 364.
 Markscheidenfärbung 285.
 Markscheidenzerfall, Pathogenese des herdförmigen 336.
 — bei multipler Sklerose 421.
 Marksucht, weiße, der Hühner 15.
 Markzellen der Hühner 19.
 Masern 493, 516.
 Maserneinfluß auf die Dickreaktion 655.
 Maserntodesfälle in Preußen 507.
 Massendisposition 485.
 Massivdecken 754.
 Mastixlösung 276, 287.

- Mastzellen bei Hühnern 20.
Maul- und Klauenseuche 2.
MAY-GRÜNWAALDSche Farblösung 285.
Meerschweinchen, Lymphknotenhyperplasie bei 32.
— Pathogenitätsprüfungen des BCG-Stammes an 89.
Meerschweinchenimpfung mit Tuberkelbacillen 44, 45.
Meerschweinchenlähme 2, 4.
Meerschweinchenseuchen 436.
Melanin 288, 289.
Meningealachsenherde 383.
MeningealSpirochätose 315, 331.
Meningen, Spirochaete pallida in den 314.
Meningitis cerebrospinalis 484.
— epidemische 469, 500.
— paralytische 336.
— Pneumokokkentypen bei 191.
— bei Schädelverletzungen, Pneumokokken bei 192.
Meningitisepidemie 495.
Meningoencephalitis 2.
Meningokokkenträger 469, 482.
Meningokokkentypen 490.
Metasyphilis 270.
Methode von v. BEHRING 76.
— von R. KOCH und Mitarbeiter 78.
Mexico, Psittacosis in 55.
Microbacterium multifforme, Psittacosis 612.
Mietskasernen 721.
Mikroglia 399.
Mikroorganismen, Variabilität der 487.
Milch, Pneumokokkenanreicherung in 148.
Milchstreptokokken 137.
Milzbrandinfektion tuberkulöser Meerschweinchen 51.
Milzbrandübertragung durch Stechfliegen 785.
Milzvergrößerung bei Hühner-Leukomyelose 24, 27.
— bei Lymphoblastocytose der Säugetiere 35, 39.
— bei Psittacosis 600.
Mischinfektion bei lobärer Pneumonie 167.
— bei Pneumokokkenkrankungen 182.
Mittelamerika, Psittacosis in 552.
Mittelohrentzündungen, Pneumokokken bei 191.
Montagebauweisen 762.
Morbidität an Pneumonie 155.
Morbus Weil 518, 785.
Mortalitätskurve des Typhus 479.
Multiple Sklerose mit positivem Erregerbefund 442.
— — Erregerpersistenz bei 355.
— — Gewebsveränderungen durch Erregerwirksamkeit 357.
— — isolierte Hirnnerven-erkrankung bei 386.
— — histologische Erscheinungen 362.
— — klinische Verhältnisse 386.
— — Krankheitserreger und Gewebsbefund 268f.
— — — Infektion und Nervensystem 349.
— — regionale Verteilung der Entmarkungs-herde 376.
— — Bedeutung der Silberzellen bei 416.
— — Silberzellennachweis bei 391.
— — und kongenitale Syphilis 438.
— — Therapie der 456.
Mundstreptokokken 136, 138, 142, 186, 196, 199, 201.
Muskeldegeneration, wachstumsartige, bei Psittacosis 597.,
Muskelveränderungen bei Lymphoblastocytose der Säugetiere 37.
Muskulatur bei Hühner-Leukomyelose 26.
Mutationstheorie 466.
Myelitiden bei Tieren 1.
Myeloblastosen der Säugetiere 30.
Myelocyten bei Hühnern 20.
Myelogenien bei Hühnern 21.
Myeloische Leukose der Hühner 27.
Myeloklasten 370.
Myelopholiden 337.
Myokarditis bei Psittacosis 594.
Nachinfektion mit anderen Erregern bei tuberkulösen Tieren 51.
Nährböden für Pneumokokken 136.
Nahrungsmittelenpidemien und ihre Bekämpfung 473.
Narkosepneumonien 178.
Nasenbluten bei Psittacosis des Menschen 585.
Naturvölker, Tuberkulose unter 57.
Neger, Tuberkulose bei 57.
Negrische Körperchen 4, 10, 349.
Nervensystem bei Psittacosis des Menschen 589.
— Spätsyphilis des 270.
Neubauwohnungen 726.
Neuritis, peripherische, bei Psittacosis des Menschen 590.
Neurogliawucherung 2.
Neuronophagie 2.
Neurotropie der Krankheits-erreger 354.
Neutralfette der Tuberkelbacillen 63.
Niederdruckdampfheizung 780, 781.
Niederlande, Psittacosis in den 551.
Niederschlagsbildung 280.
Nierenbefund bei Psittacosis des Menschen 590.
Nierenveränderungen bei Lymphoblastocytose der Säugetiere 36, 39.
Nigradegeneration 354.
NISSLSche Endarteriitis 328.
NOCARDScher Bacillus 534, 536, 539, 601.
Nordamerika, Kleinwohnungen in den Vereinigten Staaten von 795.
— Psittacosis in den Vereinigten Staaten von 549, 627.
Nordische Länder, Kleinwohnungen in 790.
Normo-Erythrocyten der Hühner 19.
Ölfarbenanstrich 748.
Österreich, Kleinwohnungen in 787.
— Psittacosis in 548.
Ohreiter, Pneumokokkentypen bei 187, 191.
Opsoninreaktion zur Differenzierung von Scharlachstreptokokken 682.
Optochineinfluß auf Pneumokokken 140.
Optochinprobe auf Pneumokokken 135, 136.
Organprädielktion bei Spirochätosen 440.
Organvergrößerungen bei Leukomyelose der Hühner 27.
Ortsentwässerung 784.
Otitis bei Psittacosis 593.
— media, Pneumokokken bei 191, 200.

- Papageien, Sterblichkeit unter 554.
- Papageienhandel, Kontrolle des 625.
- Papageienkrankheit 529.
- Ort der Infektion 559.
- Papageienpneumonie 532.
- Paraguay, Psittacosis in 553.
- Paralyse, progressive 270.
- Sibirzellen bei progressiver 299.
- Paralyseforschung, Anwendung des neuen Verfahrens auf die 294.
- Paralysehirn, Verteilung der Spirochäten und Silberzellen im 308.
- Paralysen, atypische 327ff.
- mit choreatischen Erscheinungen 328.
- Paralytische Anfälle 324.
- Parasiten, fakultative 487.
- obligate 488.
- Paratyphus 491.
- Paratyphusbacillen 62, 534, 536.
- bei Psittacosis 615.
- Paratyphussepsis 486.
- Parkanlagen 739.
- Parkinsonismus 354.
- Parotitis bei Psittacosis 593.
- Pasteurellose 486.
- Pathogenese und Epidemiologie der menschlichen Pneumokokkeninfektionen 194.
- Pathogenität der Pneumokokken und Streptokokken 137.
- Pathogenitätsbefunde des BCG-Stammes bei oraler Applikation 103.
- Pathogenitätsfrage des BCG-Stammes 96.
- bei subcutaner und intracutaner Applikation 109.
- Pathogenitätsprüfungen mit dem BCG-Stamm 89.
- Pathologische Veränderungen durch Injektion von BCG 109.
- Patientenserumprüfung auf Antikörper bei Pneumonie 148.
- Periodizität der Diphtherie 503.
- der Seuchenbewegung 468.
- Peritonealexsudat, Pneumokokkentypen im 187.
- Persistenz bacillen 78.
- Persistenz der Krankheitserreger im Zentralnervensystem 353.
- Pest 473, 476, 483.
- Pestbacillus, Variabilität des 488.
- Pestpneumonie 178, 476.
- Pestübertragung durch Flöhe 785.
- PETTENKOFERSCHE Bodentheorie 467, 472.
- PFEIFFERSCHER Influenzabacillus 497, 518.
- Pferd, Leukämie beim 35.
- Phagocytose der Gliazellen 399.
- der Pneumokokken 207.
- Pharyngitis bei Psittacosis 585.
- Plasmodien, klimatische Lebensverhältnisse der 510.
- Pleuritis bei Pneumonie 175.
- bei Psittacosis 594.
- Plexus chorioideus, Recurrens-spirochäten im 332, 333.
- Pneumobacillen (FRIEDLÄNDER) bei lobärer Pneumonie 167, 168.
- Pneumococcus mucosus 135.
- Pneumokokken, Differentialdiagnose 136.
- als Erreger herdförmiger Lungenentzündungen und ihre Typenverteilung 177.
- fermentative Leistungen der 135.
- kulturelles Wachstum der 135.
- R-Formen und S-Formen der 139.
- saprophytische 199.
- Stellung der — im System der Streptokokkengruppe 135.
- im Vaginalsekret 193.
- Variabilität der 139.
- virulente, bei Gesunden 157, 158.
- Pneumokokkenantikörpernachweis 151.
- Pneumokokkenconjunctivitis 148, 193.
- Pneumokokkenempyeme 194.
- Pneumokokkenimmungen 227.
- Pneumokokkeninfektion, aerogene 204.
- Zustandekommen der Erkrankung 209.
- Pneumokokkeninfektionen, bakteriologische und immunbiologische Grundlage der 134.
- Epidemiologie der menschlichen 154.
- des Menschen, Bakteriologie, Epidemiologie und Therapie der 132ff.
- des Ohres 192.
- Pneumokokkeninfektionen, spezifische Therapie der 215.
- Pneumokokkenmeningitis 148, 191.
- Serumbehandlung der 249.
- Pneumokokkennachweis in serösen Flüssigkeiten 148.
- Pneumokokkenperitonitis 192.
- Pneumokokkensepsis 486.
- Pneumokokkenserum, Methoden der Wertbestimmung der 152.
- und Pneumokokkenantikörperlösungen, therapeutische Anwendung der 238.
- Pneumokokkenserumbei Pneumokokkenmeningitis 149.
- Pneumokokkenträger 158, 163.
- Pneumokokkentypen, Bedeutung der 194.
- und Epidemiologie der Pneumokokkeninfektionen 156.
- bei Kindern 198.
- im Sputum 150.
- Unterscheidung der 143.
- Pneumokokkentypendiagnose 145.
- Pneumokokkentypenverteilung bei Gesunden 157.
- Pneumokokkenumwandlung in Streptokokken 174.
- Pneumokokkentypenverteilung bei Gesunden in der Umgebung Pneumoniekranker 164.
- in Körperflüssigkeiten 187.
- bei lobärer Pneumonie und Empyemen 166.
- Pneumonia pseudotyphosa 532, 603.
- Pneumonie 132.
- aktive Immunisierung an Tieren 216.
- endemische Herde von 209.
- Epidemiologie der 154.
- lobuläre (katarrhalische) 177.
- Pathogenese der crupösen 211.
- Pneumokokkentypenverteilung bei lobärer 166.
- Serumbehandlung der 229, 250.
- Vaccinetherapie der 216, 224.
- typhöse, der Vögel 531.
- Pneumoniehinfalligkeit der Neger 497.
- Pneumonieletalität und Typenzugehörigkeit 173.
- Pneumonien, hypostatische 177.

- Pneumonien mit positiven Blutkulturen 246.
 — primäre und sekundäre 172.
 — seuchenhafte 496.
 — nach Verletzungen und Einatmen von Fremdkörpern 178.
 Pneumoniesterblichkeit 158.
 Pneumotoxin 231.
 Pocken 269, 483, 512.
 — Letalitätsschwankungen 513.
 Pockenimpfung 512.
 Polen, Psittacosis in 552.
 Polioencephalitiden 2, 5, 8.
 Poliomyelitis 354, 493, 500.
 Poliomyelitisepidemien 494.
 Poliomyelitisvirus 5, 7.
 Porenhausschwamm 785.
 Portugal, Psittacosis in 552.
 Präcipitationsprobe 149.
 Präcipitationsversuche zur Differenzierung der Scharlachstreptokokken 681.
 Präcipitinprobe nach BLAKE 147.
 Prodigiosuskeime als Zeichen der Wasserverunreinigung 474.
 Proteine der Tuberkelbacillen 63.
 Provokationsepidemien 485.
 Pseudo-Dick-Reaktion 656.
 Pseudoleukämie beim Hunde 34.
 Pseudoscharlachstreptokokken 691.
 Psittacosis 529 u. f.
 — Ätiologie 600.
 — Anzeigepflicht 626.
 — Ausbreitung der Epidemie in den einzelnen Ländern 546.
 — Bedeutung der 557.
 — Bekämpfung der 622.
 — Coles-Körperchen 611.
 — Disposition des Menschen 566.
 — Durchfälle bei Papageien 573.
 — Empfänglichkeit für Menschen und Tiere 564.
 — — der Tiere für 608.
 — Entstehung und Ausbreitung der Epidemie in Argentinien 540.
 — Epidemiologie 559.
 — Geschichte 531.
 — Gewebsveränderungen bei Papageien 575, 578.
 — histologischer Befund bei Tieren 575, 577.
 — aktive Immunisierung 596.
 — Immunität 571.
 Psittacosis, Impferfolge mit Material menschlicher Herkunft 605.
 — — — tierischer Herkunft 606.
 — Infektion durch Einatmung des Virus 563.
 — — von Mensch zu Mensch 570.
 — — Infektionsort 559.
 — Inkubationsstadium bei Papageien 572.
 — Klinik 572.
 — Komplementbindungsreaktion mit Reconvalescentenserum 596.
 — Konservierung und Resistenz des Virus 610.
 — Kontaktinfektionsversuche 576.
 — Kontrollimpfungen 609.
 — Krankheitsbild bei Papageien 572.
 — Krankheitsdauer bei Papageien 573.
 — künstlichen Infektion von Laboratoriumstieren 577.
 — Laboratoriumsinfektionen 627.
 — Natur des Erregers 611.
 — Pathologische Anatomie bei Tieren 575.
 — Pericarditis bei Papageien 580.
 — Spezifische Diagnostik und Therapie 596.
 — Sterblichkeit unter Papageien 574.
 — Streptokokken als Erreger der 603.
 — Symptome bei Papageien 573.
 — Übertragung auf den Menschen 562.
 — filtrierbares Virus 604.
 — Wege der Übertragung 562.
 — des Menschen, Anteil der Altersklassen 567.
 — — Verteilung nach Berufen 568.
 — — Blutbild bei 590.
 — — Bradykardie bei 589.
 — — Cyanose bei 589.
 — — Diagnose und Differentialdiagnose 594.
 — — Fieberverlauf 591, 593.
 — — Haut 590.
 — — Initialerscheinungen 583, 584.
 — — Inkubationszeit 584.
 — — Klinik, Allgemeines 583.
 — — Komplikationen 593.
 Psittacosis des Menschen, Krankheitsdauer 594.
 — — Kreislauforgane bei 589.
 — — Lungenerkrankung bei 585.
 — — Nervensystem 589.
 — — pathologische Anatomie 597.
 — — Prognose 594.
 — — Reconvaleszenz 594.
 — — Spezielle Symptomatologie 584.
 — — Sterblichkeit 594.
 — — Therapie 595.
 — — Verdauungsapparat 590.
 — — Verhütung 622.
 — — besondere Verlaufsformen 594.
 — der Papageien 572.
 Psittacosisepidemie 532, 534.
 — in Deutschland 542, 547.
 Psittacosiserreger, Filtrierbarkeit des 614.
 Psittacosispandemie, Geschichte der letzten 539.
 — Ursprung und Ursachen der 552.
 Psittacosispneumonie bei Menschen 585.
 — bei Papageien 580.
 Psittacosisvirus in Speichel und Exkrementen der Vögel 562.
 Psychische Störungen bei Psittacosis 589.
 Pulsfrequenz bei Psittacosis 589.
 Pumpenwarmwasserheizung 781.
 Pyridinuramethode 273.
 Quadern 764.
 Querlüftung 737, 751.
 Rachenbefund bei Scharlachreconvalescenten 685, 686.
 Racheninfektionen durch Scharlachstreptokokken 670.
 Rachenveränderungen bei Lymphoblastocytose der Säugetiere 37.
 Rassenimmunität gegen Scharlach 656.
 — bei Tuberkulose 57.
 Ratten und Rattenflöhe 473.
 Rauchgase 749.
 Raumheizungswirkungsgrad 783.
 Raumzahl und Raumgröße 765.

- Reaktionsfähigkeit der Säuglinge auf die Dick-Probe 659.
- Reaktionsweise, immunspezifische 50.
- Recurrensinfektion der Paralytiker 331.
- Recurrensmeningitis 336.
- Recurrensprochaete 272.
- Recurrensprochaetenuntergang im Gehirn 389.
- Recurrensprochätose 331.
- Reflexionsfähigkeit farbiger Flächen 734.
- Reichsforschungsgesellschaft 729.
- Reichsnormenausschuß 729.
- Reichstypenausschuß 729.
- Reichswohnungszählung 722.
- Reihenhänger 742.
- Reinfektion, aerogene — mit Tuberkelbacillen 47.
- Resistenz gegen tuberkulöse Infektion 44.
- Resistenzzeugung gegen Superinfektion mit Tuberkelbacillen 46.
- Resistenzgrad und Infektionsabstufung 66.
- Resorption von Tuberkelbacillen vom Darm aus 117.
- Rind, lymphatische Leukämie beim 34.
- Lymphoblastocytose beim 31.
- Rinder, Immunisierungsversuche an 47.
- Rinderencephalitis, enzootische 2, 4.
- Rinder-Impfung mit BCG 102.
- Rindertuberkulose, Schutzimpfung mit lebenden avirulenten Tuberkelbacillen gegen 76.
- ROUGERSche Pericyten 409.
- ROUX-Sarkom-Impfung 52.
- Rückenmarksentzündungen, nichteitrige, lymphocytäre bei Tieren 1.
- Rückfallfieber 466.
- Rückfallfieberübertragung durch Insekten 785.
- Rückmodifikation des BCG-Stammes 108.
- Rückübertragungsversuche mit BCG 94.
- Ruhr 466, 475, 477.
- Ruhrbacillen 487.
- Ruhrbacillensämme, Mannigfaltigkeit der 490.
- Ruhrübertragung durch Hausfliegen 785.
- RUMPPEL-LEEDESches Phänomen bei Psittacosis des Menschen 590.
- Rußland, Kleinwohnungen in 794.
- Säugetiere, Leukämien, Lympho- und Myeloblastosen der 31.
- Säuglingsalter, Pneumonien im 208.
- Salmonella-Aertrycke-Bacillen 534.
- Salvarsanintoxikation 322.
- Sammelheizung 780.
- Saprophyten, fakultative 488.
- und pathogene Mikroben 497.
- Schädigungen nach oraler Einverleibung des BCG 104.
- Schaf, Lymphoblastocytose beim 32.
- Schafe, Resistenzzeugung gegen Superinfektion mit Tuberkelbacillen bei 47.
- Schall, Schutz gegen 737.
- Scharlach 483, 484, 493.
- Ätiologie 693.
- Gewinnung von spezifischem Antitoxin 647.
- und Fleckfieber, Antagonismus zwischen 499.
- aktive Immunisierung und Prophylaxe 648.
- Pathogenese 642.
- und seine Beziehungen zu Streptokokken 640 f.
- Scharlachbacillen (MANDELBAUM) 695.
- Scharlachempfindlichkeit, Bestimmung der 646.
- Scharlacherreger 494.
- Scharlacherzeugung, experimentelle, bei Tieren 643.
- Scharlachimmunität 649.
- Scharlachprobleme, Beurteilung der neuen 652.
- Scharlachstreptokokken 643.
- Einfluß der Milch auf das Wachstum der 692.
- filtrierbare Formen 692.
- und Epidemiologie des Scharlachs 685.
- gewebesbiologisches Verhalten 682.
- Identifizierung der 651, 675.
- kulturelles Verfahren zur Identifizierung 675.
- serologische Methoden zur Identifizierung 676.
- Toxinbildung der 666, 673, 684.
- Variabilität der 691.
- Scharlachstreptokokken-angina 670.
- Scharlachstreptokokken-Differenzierung durch Agglutination 676.
- — durch Komplementbindungsversuche 679.
- — durch Opsoninreaktion 682.
- Scharlachstreptokokkentoxin 646.
- Spezifität des 652.
- Scharlachtoxin 643, 674.
- Schattengebilde im Hühnerblut 20.
- Scheinimmunität 53.
- SCHICK-Reaktion 658.
- SCHICK-Test 60, 493, 494, 495, 503.
- Schiebefenster 754.
- Schiffe, Seuchen auf — 471.
- SCHIFFMANN-KLEINESche Körperchen 5.
- Schildkröten-Tuberkelbacillen 75.
- Schimmelpilze in Wohnungen 736, 785.
- Schlagregen, Schutz gegen 736, 746.
- Schlammfieber 466, 470, 518.
- Schluckpneumonien 177.
- SCHOFFERKamine 750.
- Schornsteine 749.
- Schreibergärten 740.
- Schüttbauweise 759.
- Schulkinderuntersuchungen auf Pneumokokken 160.
- SCHULZ-CHARLTONSches Auslöschphänomen 494, 644, 697.
- Schutz des Menschen gegen Tuberkulose durch BCG 111.
- gegen Schall 737.
- gegen Wohnungsfeuchtigkeit 736.
- Schutzeffekt der Impfung mit abgetöteten Tuberkelbacillen 69.
- Schutzimpfung mit artfremden Bacillen 75.
- experimentelle und epidemiologische Grundlagen der aktiven — gegen Tuberkulose 42 f.
- von Meerschweinchen mit toten Tuberkelbacillen 71.
- gegen tuberkulöse Infektion nach Vorbehandlung, experimentelle Untersuchungen 70.
- Schutzimpfungen gegen Pneumonie 214.

- Schutzimpfungsverfahren mit lebenden avirulenten Tuberkelbacillen gegen Rindertuberkulose 76.
— nach CALMETTE 81.
Schutzkolloid 274.
Schutzstoffe bei Pneumokokkenkrankungen 154.
Schutzversuch an der Maus 153.
Schutzwirkung des BCG bei oraler Vaccination des Menschen 111.
— bei subcutaner und intracutaner Vaccination mit BCG 115.
Schutzwirkungsprüfung des BCG-Stammes 98.
SCHWABESCHES Gesetz 727.
Schweden, Psittacosis in 551.
Schweinepest 2.
Schweiz, Kleinwohnungen in der 785.
— Psittacosis in der 551.
Schwitzwasserbildung 741, 746.
Sehnervenkrankung bei multipler Sklerose 387.
Sehstörungen bei Psittacosis 589.
Seifen, Verhalten der Pneumokokken gegenüber 135.
Seitenventrikel, Entmarkungsherde in den 377.
Senkungsgeschwindigkeit der Erythrocyten bei Psittacosis des Menschen 592.
Sensibilisierung gegen Tuberkulin 60, 62, 65.
Septicämie der Pneumokokken 187.
Serumherstellung, Technik der — zur Pneumoniebehandlung 229.
Serumtherapie der Pneumonie 229, 250.
— — Ergebnisse 243.
— bei Seuchen 512.
Serumtitrierung an der weißen Maus 153.
Seuchen, Theorien über Entstehung, Verlauf und Erlöschen von 465.
Seuchenbekämpfung 500, 522.
Seuchenbewegung und Klimaschwankungen 468.
— Periodizität der 468.
Seuchenerreger 482, 486.
Seuchengang, Abhängigkeit von variablen Faktoren 480.
— Wirkung spezifischer Maßnahmen auf den 512.
Seuchengeschichte 466, 475.
Seuchengesetzgebung 472.
Seuchenkatastrophen in Rußland 466, 499.
Seuchentheorien 465 f.
Silbernitratlösung 287.
Silbersalzreduktionsverfahren 271, 274.
Silberspiegelbildung an Spirochäten 280, 283.
Silberzellen in Entmarkungs-herden 394, 396.
— bei progressiver Paralyse 299, 402.
— Bedeutung der — bei multipler Sklerose 416.
— bei multipler Sklerose, regionale Verteilung 388.
Silberzellenherdchen, Entstehungsart der 400.
Silberzellenlage bei multipler Sklerose und progressiver Paralyse 409.
Silberzellennachweis bei multipler Sklerose 391, 408, 435.
Sittiche, Psittacosis unter 535f.
Skelettbauweise 759.
Sklerose, Erregerpersistenz bei multipler 355.
— Gewebsveränderungen bei multipler 357.
— Krankheitserreger und Gewebsbefund bei multipler 268.
— Krankheitserreger, Infektion und Nervensystem bei multipler 349.
Solomitplatten 762.
Soziales Milieu und Seuchen 505.
Spätsyphilis 270.
Spanien, Psittacosis in 552.
Spantenbauweise 759.
Speisekammer 772.
Spezifität des KOCHSchen Grundversuches 50.
Spezifitätskontrollen 51.
Sphaerula insularis 450.
SPIELMEYERSCHE Markscheidenfärbung 285.
Spirochaete cuniculi 450.
— myelophthora 435, 438, 455.
— pallida 271.
— — Formveränderungen der 295.
— — in Leberzellbalken 282.
— — Untergang bei progressiver Paralyse 336.
— der WEILSchen Krankheit 440, 488.
Spirochäten 53, 487.
— argyrocytärer Abbau der 299.
— celluläre Verarbeitung von 299.
Spirochäten und Silberzellen im Paralysehirn 308.
— — bei atypischen Paralyysen 327.
Spirochätenagglomeration 434.
Spirochätenbüschel 432.
Spirochätendarstellung an Gefrierschnitten 286.
— im Gewebsblock 274.
Spirochätendegeneration 403.
— Pathologie der 272, 296.
— vergleichende Pathologie der 421.
Spirochätenfärbung im Schnitt 275.
Spirochätennachweis 271.
— im Tierexperiment 447.
Spirochätennachweismethode, neue 273.
— — Anwendung der 288.
Spirochätenpersistenz im Zentralnervensystem bei Recurrenzinfektion 354.
Spirochätenuntergang 296, 298.
— bei progressiver Paralyse 294.
Spirochätenverteilung zwischen grauer und weißer Hirnsubstanz 308, 310.
Spirochätenvorkommen und Silberzellen 305.
Spirochätenwanderung in der Nervensubstanz 308.
Spirochätosen, multiple Sklerose und andere 268.
Sportplätze 739.
Sprue 520.
Spülküche 772.
Spültische 771.
Sputumuntersuchung bei Pneumonie 146, 150.
Städteplanung 725.
Stahlbauweisen 760.
Stahlfenster 754.
Standardmortalitätskurve 481.
Standfestigkeit des Hauses 746.
Staphylococcus aureus bei lobärer Pneumonie 167, 168.
— parvulus 694.
Staphylokokken 486.
Statistik von CALMETTE 111.
Status spongiosus der Hirnrinde 327.
Staupeeinschlüsse 5.
Stechfliegen 473.
— als Milzbrandüberträger 785.
Stechfliegenentwicklung und Typhuserkrankungen 509.

- Stechmücken 473.
 Stenoseerscheinungen bei
 Diphtherie, Masern, Grippe
 und Scharlach 511.
 Stenosenwetter 511.
 Sternzellenapparat, Aktivie-
 rung des — bei Psittacose
 582.
 Stockwerkhau 741, 743.
 Stockwerkszahl 743.
 Strahlenstärke 732.
 Straße, Richtung der 740.
 Straßenanlage 740.
 Straßenlärm, Schutz gegen
 739.
 Straßenvut 4.
 STREMPPEL-ARMUZZISCHE Me-
 thode 282.
 Streptococcus mucosus bei
 lobärer Pneumonie 167.
 — pyogenes haemolyticus
 137, 642.
 — — bei lobärer Pneumonie
 167.
 — scarlatinæ 640.
 — viridans 137.
 — — bei lobärer Pneumonie
 167.
 Streptokokken 487.
 — bei Bronchopneumonien
 179.
 — als Erreger der Psittacosis
 603.
 — hämolytische 160.
 — — gewebsbiologisches Ver-
 halten 682.
 — — bei Herdpneumonien
 184.
 — — bei lobärer Pneumonie
 168.
 — — im Rachen Scharlach-
 kranker 640, 642.
 — im Krankenzimmer 691.
 — Abtrennung der Pneumo-
 kokken von 136.
 — bei Masern 497.
 — im Rachen von Scharlach-
 reconvalescenten 686.
 — Scharlach und seine Be-
 ziehungen zu 640 f.
 — aus Ulcerationen am Euter
 von Kühen 640.
 Streptokokkenätiologie des
 Scharlachs, spezifische 494,
 652, 696.
 Streptokokkenbefunde bei
 Scharlachpatienten 641.
 Streptokokkengruppe, Stel-
 lung der Pneumokokken
 im System der 135.
 Streptokokkeninfektion der
 weißen Maus 52.
 — tuberkulöser Mäuse 51.
 Streptokokken-Toxämie bei
 Scharlach 645.
 Streptomycosen 53.
 Strepto-Reaktion 664.
 Streptotrichen 487.
 Striatumerkrankung 328.
 Sturzhöhe 732.
 Superinfektion, Resistenz-
 erzeugung gegen die — mit
 Tuberkelbacillen 46.
 Superinfektionsversuche mit
 Tuberkelbacillen 50, 51.
 Symbiose pathogener Erreger
 bei der Lungenpest 476.
 Syphilis, Infektionsimmunität
 bei 53.
 Syphilisrückgang nach Salvar-
 saneinführung 516.
 Syphilispirochäten im Hirn-
 rindengebiet 316, 331.
 — Neurotropie der 355.
 — und Silberzellen 389.
 Tabes dorsalis 270, 326.
 Tanninsilbersalzreduktions-
 methode 291.
 Tapeten 748.
 Tarabagan 476.
 Tardivepidemie 473.
 Tauruman 78.
 Taurumanbacillen 79.
 Temperatur der Wohnung
 735, 777.
 Tertiana und Tropica 477.
 Tetanuserreger 354.
 Thalamus, Entmarkungsherde
 im 385.
 Thrombosen der Schenkel-
 venen bei Psittacosis 593.
 Thymushyperplasie bei
 Hühner-Leukomyelose
 26.
 — bei Lymphoblastocytose
 der Tiere 35.
 Tierseuchen 472.
 Tierversuch bei der Pneumo-
 kokkendiagnose 136.
 Titrierung der Sera an der
 Maus 153.
 Tollwut 2.
 Toxinbildung der Scharlach-
 streptokokken 666, 684.
 Toxinreaktionen und Protein-
 reaktionen 655.
 Tracheale Vorbehandlung
 gegen aerogene Reinfek-
 tion mit Tuberkelbacillen
 47.
 Tragsack bei Lymphoblasto-
 cytose der Säugetiere 36,
 39.
 Trabantenstädte 739.
 Trigemuserkrankung bei
 multipler Sklerose 387.
 Trinksitte und Sterblichkeit
 509.
 Trinkwasserepidemien und
 ihre Bekämpfung 473.
 Trinkwasserfiltration 479.
 Trinkwasserversorgung 783.
 Triolsteine 758.
 Trockenbauweisen 762.
 Trockenfäule 785.
 Tröpfcheninfektion 473, 475,
 486.
 — mit Pneumokokken 205.
 Trypanosomen 269.
 Trypanosomenerkrankungen
 52.
 Trypanosomeninfektion, ex-
 perimentelle 53.
 Trypanosomiasis 270.
 Tschechoslowakei, Psittacosis
 in der 551.
 Tuberkelbacillen, antigene
 Fähigkeit toter 68.
 — artverschiedene 75.
 — Meerschweinchenimpfung
 mit 44.
 — Resistenz erzeugung gegen
 die Superinfektion mit
 46.
 — Resorption von — vom
 Darm aus 117.
 — Schutzimpfung mit leben-
 den avirulenten — gegen
 Rindertuberkulose 76.
 — Vaccination mit lebenden
 oder toten 68.
 Tuberkelbacillenabtötung 70.
 Tuberkelbacillensextrakte,
 wässrige 60.
 Tuberkulin, albumosefreies 61.
 Tuberkulinallergie 63.
 Tuberkuline, Zusamen-
 setzung der 60.
 Tuberkulinempfindlichkeit 43,
 55, 60.
 — und Impfschutz gegen tu-
 berkulöse Infektion 64.
 — und Tuberkuloseschutz 64,
 122.
 Tuberkulinprobe, eine spezi-
 fische Immunitätsreaktion
 59.
 Tuberkulinreaktion bei mit
 BCG geimpften
 Menschen 110.
 — — — Tieren 96, 98.
 — Beziehungen zwischen Tu-
 berkuloseresistenz und
 59.
 Tuberkulose 482, 496.
 — Hausfliegen als Überträger
 der 785.
 — im Kindesalter 56.
 — Krankheitsdauer der 59.
 — unter Laboratoriumstieren
 69.
 — Letalitätsverhältnisse der
 59.
 — des Magen-Darmtractus
 117.
 — bei Negern 57.

- Tuberkulose, Schutzimpfung gegen 42 f.
— und Wohnungsnot 721.
Tuberkuloseimmunität 43, 54.
— epidemiologische Unterlagen für eine erwerb-
bare spezifische 56.
— erwerbbar 51, 59.
Tuberkulosemortalität, Ab-
nahme der 56.
— bei BCG-Geimpften 112.
— experimentelle Grund-
lagen der Lehre der 44.
Tuberkulose-resistenz 57.
— als echte aktive Immuni-
tät oder als Infektions-
immunität 52.
— immunspezifische Reak-
tionsweise 50.
— relative 496.
— und Tuberkulinreaktion
59.
Tuberkuloseschutzimpfung,
Konsequenzen der 66.
Tuberkulosesterblichkeit 721.
— Rückgang der 56, 58.
Türen 754.
Tularämie 476.
Typenausschuß der Reichs-
versorgungsanstalt 767.
Typenbestimmung bei Pneu-
mokokkenmeningitis 149.
Typenhäufigkeit und Alter der
Pneumiekranken 171.
Typenverteilung bei lobärer
Pneumonie 168.
— bei menschlichen Pneu-
mokokkeninfektionen 195.
— der Pneumokokken aus
Empyemen 198.
— — bei Gesunden und
Kranken 156, 157.
— — in Körperflüssigkeiten
187.
Typhus 466, 496, 520.
— aktive Immunisierung bei
513.
— endemischer 478.
Typhusbacillen 62.
Typhusbacillenverunreinigung
des Trinkwassers 474.
Typhusbekämpfung 475, 476.
Typhusepidemie in Alfeld
475.
— in Celle 475.
— in Gelsenkirchen 467, 474.
— in Hannover 473, 474.
— in Pforzheim 474.
Typhusepidemien 468, 474.
Typhusepidemiologie 469, 477.
Typhusfrequenz 468.
Typhusinfektion, stumme 498.
Typhusschutzimpfungen 514.
Typhussterblichkeit 479, 521.
Typhusübertragung durch
Insekten 785.
- Typus avium und Typus
humanus der Tuberkel-
bacillen 75.
— bovinus der Tuberkel-
bacillen 75.
- Ulcus serpens, Pneumokok-
kentypen bei 187, 193.
— — Serumbehandlung des
249.
- Ungleichwertigkeit der Herd-
zonen bei multipler Skle-
rose 360.
- Untergangerscheinungen der
Spirochäten 296.
Unterkellerung 747.
Untersuchungsergebnisse über
Immunisierung mit BCG
101.
Urannitratlösung 287.
Uranverfahren nach RAMON Y
CAJAL 271, 281.
Uruguay, Psittacosis in 553.
- Vaccin von CALMETTE 81, 102,
103.
— von R. KOCH 78.
— von MARAGLIANO 80.
— von SELTER 79, 81.
Vaccination mit lebenden oder
toten Tuberkelbacillen
68.
— gegen Tuberkulose 43.
Vaccinetherapie der Pneumo-
nie 216, 224.
Vaccinierung, prophylakti-
sche, gegen Pneumokok-
keninfektionen 215.
- Vaginalabstriche, Pneumokok-
ken in 193.
- Variabilität der Mikroorganismen
487.
Variabilitätslehre 466.
Varianten des BCG-Stammes,
apathogene und virulente
93.
- Variola 512.
Ventrikel, Entmarkungsherde
im 3. und 4. 377.
- Vererbungslehre 466.
Vererbungslehren und Seu-
chenproblem 501.
Verglasung der Fenster 733.
Verhütung der Schallübertra-
gung 738.
Verkehrsstraßen 740.
Verletzungen und Pneu-
mokokkenkrankungen 208.
- Versilberungsverfahren von
G. STEINER 454.
— für das Zentralnerven-
system 273.
- Verweildauer der Infektions-
erreger im Zentralnerven-
system 353.
- Vira und experimentelle For-
schung 5.
Vira-Ausbreitung 7.
Viridansstreptokokken 140.
Virulente Formen des BCG-
Stammes 93, 95.
Virulenz des BCG-Stammes
84, 86.
— Bedeutung der — der Pneu-
mokokken für Epidemio-
logie und Pathogenese
200.
Virulenzänderungen bei Di-
phtherie 489.
Virulenzbestimmung an Pneu-
mokokken 201.
Virulenzsteigerung der Pneu-
mokokken 155.
Virus der Poliomyelitis 5, 7.
Virus-träger, gesunde 495.
— unter Papageien 560.
Vitaltuberkulin 80.
Vogelblut nach Aderlässen und
bei Vergiftungen 21.
Vogelhandlungen als Verbrei-
tungsstätte der Psittacosis
563.
Vogelmilben 18.
Vollparasiten 488.
Vorbehandlung, Intensität der
— und Impfschutz 66.
— Schutz durch tracheale —
gegen aerogene Reinfek-
tion mit Tuberkelbacil-
len 47.
Vormägen bei Lymphoblasto-
cytose der Säugetiere 37.
- Wände, Durchnässung der
736.
Wärmeschutz des Hauses 755.
Wärmeverhältnisse in Flach-
bauten 742.
Wallbildung der Spirochaete
pallida 310.
Wanderungen der Spirochaete
pallida 310.
Wandschrank 772.
Wanze als Überträger der
Hühner-Leukomyelose
18.
Warmwasserheizung 781.
Warmwasserversorgung, allge-
meine, in Städten 782.
Waschküche 775.
Wasserfieber 519.
Wasserflächen 739.
Wasserleitung 723.
Wasserreichtum des Bodens
469.
Wasserspirochäten 488.
WELL-DUFOURTsche Vaccine
227.
WELLSche Krankheit 419, 440,
518, 785.

- WEILSche Krankheit, Leptospiren der 272, 274, 488.
 Weißes Blutbild und Krankheitszeichen bei Hühnern 22.
 Weißzellen der Hühner, gekörnte und ungekörnte 19, 21.
 Wellensittiche, Erkrankung an Psittacose der 534 f., 565, 608.
 Wertbestimmung der Heilsera 234.
 — der Immunsera 151, 153.
 Wetterbeständigkeit der Baustoffe 756.
 Widerstandsfähigkeit gegen Seuchenerreger 486.
 Wiederaufflammungsphänomene 61.
 WILSONSche Krankheit 412.
 Wirkung spezifischer Maßnahmen auf den Seuchengang 512.
 Wirtschaftlichkeit eines Gebäudes 764.
 Wirtschaftsbalkon 772.
 Wohnküche 771.
 Wohnräume, wandelbare 777.
 Wohnstätten 740.
 Wohnungen, jährlicher Bedarf an 728.
 Wohnungsbau der Nachkriegszeit 726.
 Wohnungsbauprogramm des Reiches 728.
 Wohnungsfeuchtigkeit, Schutz gegen 736.
 Wohnungslage zur Himmelsrichtung 731.
 Wohnungsnachfrage 727.
 Wohnungsnot und Tuberkulose 721.
 Wohnungsordnung, Preußische 766.
 Wohnungspreise, Steigerung der 727.
 Wohnungsschädlinge 785.
 Wohnungsverhältnisse auf dem Lande 786.
 WOLTERSche Seuchenlehre 467.
 Zentralheizung 780.
 Zentralküchen 773.
 Zentralnervensystem, Infektionskrankheiten des 270, 349.
 — des Paralytikers, Spirochätenverteilung im 294.
 Zerfallstoffe der Spirochäten, celluläre Verarbeitung der 299.
 Ziegelhohlbauweisen 757.
 Ziegen, Empfindlichkeit der — gegen BCG-Infektion 87.
 — Resistenzerzeugung gegen Superinfektion mit Tuberkelbacillen bei 46.
 Zivilisationsseuchen 493.
 ZIGMONDY-BACHMANNSches Ultrafilter 18.
 Zungenveränderung bei Lymphocyotomatose der Säugetiere 37.
 Zwischenböden 750.
 Zwischenwirtsinfektionen 466.

Inhalt der Bände I—XII.

A. Namenverzeichnis.

- Ackeret, Robert, u. Walter Frei, Die Ergebnisse der Chemotherapie in der Veterinärmedizin, III, 336 bis 377.
- Arnold, K. (München), Neuere Arbeiten über Variola und Vaccine, X, 367—487.
- Barros, Enrique, s. Elkeles, Gerhard und Enrique Barros, Die Psittacosis (Papageienkrankheit) mit besonderer Berücksichtigung der Pandemie 1929—1930, XII, 529—639.
- Baumgärtel, Traugott (München), Die Serodiagnostik der Syphilis im Lichte der neueren Forschung, V, 475 bis 531.
- Berger, Erwin (Basel), Experimentelle und epidemiologische Grundlagen der aktiven Schutzimpfung gegen Tuberkulose, XII, 42—131.
- Calmette, A., u. W. Schäfer (Paris), Über Tuberkulose-schutzimpfungen, IX, 54.
- Claus, Martin, Über unspezifische Therapie mit besonderer Berücksichtigung der Proteinkörpertherapie, V, 329—393.
- Dahmen, Hans (Berlin), Beschälseuche, VI, 233—280.
- Die Lungenseuche des Rindviehs, VI, 281—304.
- Rotz, VII, 543—615.
- David, Hans, s. Schnürer, Josef und Hans David (Wien), Schutzimpfung der Hunde gegen Wut, XI, 556—636.
- Doerr, R. (Basel), Neuere Ergebnisse der Anaphylaxieforschung, I, 257—371.
- Die Anaphylaxieforschung im Zeitraume von 1914 bis 1921, V, 71—274.
- Donath, Julius, und Karl Landsteiner, Über Kälte-hämoglobinurie, VII, 184 bis 228.
- Dresel, E. G. (Heidelberg), Sozialhygienische Fürsorgebestrebungen, V, 791 bis 867.
- Eisenberg, Philipp, Über Mutationen bei Bakterien und anderen Mikroorganismen, I, 28—142.
- Elkeles, Gerhard (Berlin-Charlottenburg), Paratyphus, Fleischvergiftung und ihre Beziehungen zu einander, XI, 68—219.
- Elkeles, Gerhard (Berlin) und Enrique Barros (Córdoba, Argentinien), Die Psittacosis (Papageienkrankheit) mit besonderer Berücksichtigung der Pandemie 1929—1930, XII, 529—639.
- Ernst, W. (München), Neuere Arbeiten über Encephaliden bei Tieren, XII, 1—14.
- Fitzgerald, J. G., Die wissenschaftliche Tätigkeit des hygienisch. Laboratoriums des „United States Public Health Service“, I, 1—27.
- Fitzgerald, J. G., Neuere Forschungen über Poliomyelitis anterior in Amerika, I, 219—230.
- Fraenkel, Eugen, Anaerobe Wundinfektionen, II, 376 bis 433.
- Frei, Walter, u. Robert Ackeret, Die Ergebnisse der Chemotherapie in der Veterinärmedizin, III, 336 bis 377.
- Fromme, Walther (Dahlem), Weilsche Krankheit, IV, 2 bis 99.
- Fürst, Th. (München), Epidemiologie, Diagnose und Prophylaxe der Malaria und malariaähnlichen Erkrankungen Pappataci und Recurrens), IV, 204—248.
- Improvisation der Desinfektion im Felde, II, 143 bis 165.
- Fürst, Th. (München), Trinkwasserversorgung u. Beseitigung d. Abfallstoffe im Felde, II, 109—142.
- Gay, Frederick P., Typhus-immunisierung, I, 231 bis 256.
- Geiger, Wilhelm, Typhusbekämpfung im Südwesten des Reiches mit besonderer Berücksichtigung der durch den Krieg geschaffenen Verhältnisse, III, 1—42.
- Gennerich, Wilhelm (Kiel), Der heutige Stand der Bekämpfung der Geschlechtskrankheiten im Kriege, II, 286—337.
- Gerlach, F. (Wien-Mödling), Die Schutzimpfung gegen Tuberkulose mit B.C.G. nach Calmette-Guérin, XI, 775—836.
- Gigon, Alfred (Basel), Über rationale Massenernährung, III, 164—220.
- Gotschlich, Emil (Saarbrücken), Über den jetzigen Stand der Lehre vom Fleckfieber (Flecktyphus), II, 232—285.
- Gottstein, Adolf (Berlin), Rechnende Epidemiologie, X, 189—270.
- Gottstein, Werner (Charlottenburg), Die Encephalitis lethargica, V, 394—474.
- Graetz, Fr. (Hamburg), Über Probleme und Tatsachen aus dem Gebiet der biologischen Spezifität der Organantigene in ihrer Bedeutung für Fragestellungen der normalen pathologischen Biologie, VI, 397 bis 591.
- Groth, A. (München), Die Gewinnung der Schutzpockenlymphe, X, 335—366.
- Gruber, Georg B. (Innsbruck), Trichinellen, Trichinose u. ihre Abwehr, VIII, 165 bis 265.

- Gundel, M. (Heidelberg), Die Bakteriologie, Epidemiologie und spezifische Therapie der Pneumokokkeninfektionen des Menschen, unter besonderer Berücksichtigung der Pneumonie XII, 132—267.
- Halle, W., und E. Pribram (Wien), Neuere Ergebnisse der Dysenterieforschung, II, 338—375.
- Happe, H., s. Seligmann, E. und H. Happe (Berlin), Stand der aktiven Schutzimpfung gegen Diphtherie, XI, 637—700.
- Haupt, H. (Dresden), Die Bekämpfung der Tuberkulose unter den Rindern, IV, 397—432.
- s. Klimmer, M. und H. Haupt (Leipzig), Die Streptokokkenmastitis (der gelbe Galt) der Rinder, XI, 364—446 und 771—774.
- Hayeck, Hermann v. (Innsbruck), Die praktische Bedeutung der Immunität für die Behandlung und Prognose der Tuberkulose, III, 113—163.
- Herzfeld, E., und Klinger (Zürich), Neuere eweißchemische Vorstellungen in ihren Beziehungen zur Immunitätslehre, IV, 282 bis 309.
- Hesse, Erich, Hygiene im Stellungskriege, II, 1—108.
- Hirszfeld, L. (Warschau), Über die Konstitutionsserologie im Zusammenhang mit der Blutgruppenforschung, VIII, 367—512.
- Huebschmann, P. (Leipzig), Die Ätiologie der Influenza, V, 19—70.
- Jena, Eduard (Berlin), Über die chemische Schutzwirkung der Haut, IX, 564.
- Jungeblut, Claus W. (Stanford U. S. A.), Die Bedeutung des retikuloendothelialen Systems für die Infektion und Immunität, XI, 1—67.
- Kaznelson, Paul (Prag), Die Grundlagen der Protein-körpertherapie, IV, 249 bis 281.
- Kitt, Theodor (München), Leukämien, Lympho- und Myeloblastosen der Säugetiere, XII, 30—41.
- Kitt, Theodor (München), Die Leukomyelose der Hühner, XII, 15—29.
- Klieneberger, E. (Frankfurt), Bakterienpleomorphismus und Bakterienentwicklungsgänge, XI, 499—555.
- Kliewe, H. und G. Weise (Gießen), Die Hygiene der Kleinwohnung, XII, 719 bis 807.
- Klimmer, M., Spezifische Diagnostik, Prophylaxis und Therapie des durch den Bangschen Bacillus verursachten Abortus, I, 143 bis 188.
- und H. Haupt (Leipzig), Die Streptokokkenmastitis (der gelbe Galt) der Rinder, XI, 354—446 und 771 bis 774.
- Klinger, R. (Zürich), s. a. Herzfeld, E.
- Klose, F. (Berlin), Über die Ätiologie und spezifische Behandlung der Gasödemerkrankung, IV, 1—20.
- Knorr, M. (Erlangen), Das Koch-Weeksche Bacterium und der Pfeiffersche Influenzabacillus, VI, 350 bis 396.
- Die Entwicklung des Vitamingedankens in der Bakteriologie, VII, 641 bis 706.
- Koegel, A. (München), Die Leberegelkrankheit, VIII, 266—310.
- Kohlrausch, W. (Berlin-Charlottenburg), Methodik und Durchführung ärztlicher Untersuchungen zu Sportzwecken, X, 697—732.
- Landsteiner, Karl (New York), s. Julius Donath-Wien.
- Lange, Bruno (Berlin), Die Infektion auf dem Luftwege durch Tröpfchen und durch Staub, IX, 237.
- Lehmann, Walther (Hamburg), Bakteriologie und Klinik der Streptokokkenkrankungen, XI, 220—353.
- Scharlach und seine Beziehungen zu Streptokokken, XII, 640—718.
- Lewin, Carl (Berlin), Der Stand der ätiologischen Krebsforschung, VIII, 513 bis 660.
- (München), VIII, 266—310.
- Löhr, Wilhelm (Kiel), Die Bedeutung der anaeroben Bacillen als Infektionserreger in den Bauchorganen, insbesondere in der Bauchhöhle des erwachsenen Menschen, X, 488 bis 560.
- Loewy, A. (Davos), Der heutige Stand der Physiologie des Höhenklimas, VIII, 311—366.
- Lubinski, Herbert (Breslau), Studie zur Serologie der Influenza, VII, 229—294.
- Lubinski und Carl Prausnitz (Breslau), Lyssa, VIII, 1—164.
- Martini, E. (Hamburg), Verbreitung von Krankheiten durch Insekten, VII, 295 bis 542.
- Marxer, A. (Berlin), Die Immunisierung gegen Malleus IV, 383—396.
- Mießner, H. und G. Schoop (Hannover), Gasödem der Haustiere, XI, 447—498.
- Much, Hans (Hamburg), Tuberkulose, Allgemeines über Entstehung und Bekämpfung im Kriege und Frieden, II, 622—667.
- Munter, Hans, s. Otto.
- Neumann, R. O. (Hamburg), Die animalischen (und vegetabilischen) Nahrungsmittel und ihre Verluste bei der kichentechnischen Zubereitung, X, 1—188.
- Nußbaum, H. Chr. (Hannover), Die technischen und wirtschaftlichen Gesichtspunkte für die Gestaltung der Neusiedelungen und die Herstellung der Neubauten von Heimen und bescheidenen Wohnungen, IV, 329—382.
- Otto, Richard, und Hans Munter (Berlin), Bakterio-phagie (d'Herellesches Phänomen), VI, 1—102 und 592—611.
- Petruschky, J., Tuberkulose-Immunität, I, 189—218.
- Pfannenstiel, W. (Frankfurt a. M.), Zusammenfassende Studie über die Ergebnisse der Serodiagnostik der Tuberkulose und Lepra (Agglutination, Präcipitation und Komplementbindung), VI, 103—232.
- Pfeiffer, R., Das Influenza-problem, V, 1—18.

- Pfeiler, W. (Bromberg), Durch Paratyphaceen bedingte Tierkrankheiten, III, 289.
- Poppe, Kurt (Charlottenburg), Neue Ergebnisse der Milzbrandforschung und Milzbrandbekämpfung, V, 597 bis 697.
- Prausnitz, Carl (Breslau), s. Lubinski.
- Prausnitz, Carl (Breslau), Die Standardisierung von Heilseren, serologischen Reaktionen und Impfstoffen, X, 271—334.
- Pribram, E., und W. Halle (Wien), Neuere Ergebnisse der Dysenterieforschung, II, 338—375.
- Redetzky, Hermann (Berlin), Die verschiedenen Theorien über Entstehung und Erlöschen von Seuchen vom Standpunkt der öffentlichen Gesundheitspflege, XII, 465—528.
- Reuter, M. (Nürnberg), Tierseuchen und sporadische Tierkrankheiten im Kriege, II, 668—747.
- Rothacker, A., Über den neuesten Stand der biochemischen Methoden zum Nachweise parenteraler Verdauungsvorgänge (Abderhaldensche Reaktion, Weichardtsche Reaktion und E. Rosenthals Serumdiagnose der Schwangerschaft), I, 423—459.
- Rott, F., Geburtenhäufigkeit, Säuglingssterblichkeit und Säuglingsschutz in den ersten beiden Kriegsjahren, II, 561—621.
- Sachs, H. (Heidelberg), Antigenstruktur und Antigenfunktion, IX, 1.
- Schallmayer, W., Einführung in die Rassenhygiene, II, 433—532.
- Schilling, Claus (Berlin), Spirochäten- und Protozoenkrankheiten und ihre gegenseitigen Beziehungen, IX, 124.
- Schmitt, Hans, Kritische Zusammenfassung der Arbeiten über Hitzedesinfektion aus den Jahren 1914 bis 1919, IV, 310—328.
- Schnell, Walter (Halle), Die Hygiene im modernen Volksschulhausneubau, XI, 701—770.
- Schnürer, Josef und Hans David (Wien), Die Schutzimpfung der Hunde gegen Wut, XI, 556—636.
- Schoop, G., s. Mießner, H. und G. Schoop (Hannover), Gasödemie der Haustiere, XI, 447—498.
- Schrader, E. (Erlangen), Neuere epidemiologische Erfahrungen auf dem Gebiete der Typhus- und Diphtherieausbreitung durch den bacillenausscheidenden Menschen, III, 43—112.
- Schultz, Edwin W. (Stanford-University, U. S. A.), Die antigenen Eigenschaften der ultravisiblen Virusarten, IX, 184.
- Seiffert, G., Hygiene der Kriegsgefangenen in Deutschland, II, 166—231.
- Seiser, Adolf (Halle a. d. S.), Abwasserreinigung mit belebtem Schlamm, IX, 343.
- Seligmann, E. und H. Happe (Berlin), Stand der aktiven Schutzimpfung gegen Diphtherie, XI, 637—700.
- Simonson, Ernst (Frankfurt a. M.), Der heutige Stand der Physiologie des Gesamtstoffwechsels, IX, 385.
- Sleeswijk, J. G., Die Spezifität. Eine zusammenfassende Darstellung, I, 395 bis 406.
- Sobernheim, G. (Bern), Die neueren Anschauungen über das Wesen der Variola- und Vaccineimmunität, VII, 133—183.
- Solbrig (Breslau), Übersicht über den jetzigen Stand der Schulgesundheitspflege mit besonderer Berücksichtigung der durch den Krieg geschaffenen Verhältnisse, III, 221—288.
- Übersicht über die bei uns beobachteten Kriegsseuchen, im besonderen die Bekämpfungsmaßnahmen, V, 751—790.
- Steiner, Gabriel (Heidelberg), Krankheitserreger und Gewebefund bei multipler Sklerose. Vergleichend-histologisch-parasitologische Untersuchungen bei multipler Sklerose und anderen Spirochäten, XII, 268 bis 464.
- Süpfle, Karl, Das Wesen des Impfschutzes im Lichte der neueren Forschungen, I, 407—422.
- Tandler, Julius, Krieg und Bevölkerung, II, 533—560.
- Teleky, Ludwig (Düsseldorf), Englische und amerikanische Untersuchungen über Temperatur und Feuchtigkeit und deren Einfluß auf den Menschen, mit besonderer Berücksichtigung von gewerblichen und Bergwerksbetrieben, IX, 295.
- Trautwein, Karl (Insel-Riems), Maul- und Klauenseuche, X, 561—696.
- Ulsamer, Otto (Erlangen), Die Chlorung des Trink- und Abwassers, VIII, 661 bis 725.
- Vaughan, Victor C., Die Phänomene der Infektion, I, 372—394.
- Wasielewski, Th. v. (Rostock), Fortschritte der Coccidienforschung, VI, 305—349.
- und W. F. Winkler (Rostock), Das Pockenvirus, VII, 1—132.
- Weichardt, Wolfgang (Erlangen), Die Leistungssteigerung als Grundlage der Proteinkörpertherapie, V, 275—328.
- Weisbach, W., Ergebnisse physikalisch-chemischer Untersuchungen beim serologischen Luesnachweis, VII, 616—640.
- Weise, G., s. Kliewe, H. und G. Weise (Gießen), Die Hygiene der Kleinwohnung, XII, 719—807.
- Werner, H., Über den gegenwärtigen Stand der Quintanaforschung, III, 378 bis 390.
- Winkler, W. F., s. Th. v. Wasielewski.
- Wolff, Georg (Berlin), Die Theorie, Methodik und Fehlerquellen der Weil-Felixschen Reaktion, V, 532—596.
- Zeiß, Heinz (Hamburg), Das Bacterium vulgare (Proteus) Hauser, Diagnose u. menschenpathogenes Verhalten, V, 698—750.
- Zlocisti, Theodor (Berlin-Südende), Epidemiologie und Diagnostik des Fleckfiebers (Die Weil-Felixsche Reaktion), IV, 100—203.

B. Sachverzeichnis.

- Abdominaltyphus, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 388—394.
- Abfallstoffe, Beseitigung ders. im Felde und Trinkwasserversorgung, Th. Fürst (München), II, 109—142.
- Abortus, spezifische Diagnostik, Prophylaxis und Therapie des durch den Bangschen Bacillus verursachten, M. Klimmer, I, 143 bis 188.
- Abwasserchlorung, s. Chlorung.
- Abwasserreinigung mit belebtem Schlamm, A. Seiser, IX, 343.
- Agglutination bei Tuberkulose und Lepra, s. Serodiagnostik.
- Amöben, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 326.
- Anaerobe Wundinfektionen, Eug. Fraenkel, II, 376—433.
- Anaphylaxieforschung, neuere Ergebnisse, R. Doerr, I, 257—371.
- von 1914—1921, R. Doerr (Basel), V, 71—274.
- Animalische Nahrungsmittel und ihre Verluste bei der küchentechnischen Zubereitung R. O. Neumann (Hamburg), X, 1—188.
- Antigene, s. Organantigene.
- Antigene Eigenschaften der ultravisiblen Virusarten, E. Schultz, IX, 184.
- Antigenfunktion und Antigenstruktur, H. Sachs, IX, 1.
- Antigenstruktur und Antigenfunktion, H. Sachs, IX, 1.
- Antikörperbildung, s. Variola- und Vaccineimmunität, G. Sobernheim (Bern), VII, 153—163.
- Augenerkrankungen, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 363—364.
- Bacillen, Die Bedeutung der anaeroben — als Infektionserreger in den Bauchorganen, insbesondere in der Bauchhöhle des erwachsenen Menschen, W. Löhr (Kiel), X, 488—560.
- Bacillenausscheider, Typhus- und Diphtherieausbreitung durch dies., E. Schrader (Erlangen), III, 43—112.
- Bacterium vulgare (Proteus) Hauser, Diagnose und menschenpathogenes Verhalten, Heinz Zeiß (Hamburg), V, 698—750.
- Bakterielle Erkrankungen, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 378—407, 419.
- Bakterien, Mutationen bei, und anderen Organismen, Philipp Eisenberg, I, 28 bis 142.
- akzessorische Stoffe für, M. Knorr (Erlangen), VII, 660—698.
- hämophile, M. Knorr (Erlangen), VII, 675—689.
- Bakterienpleomorphismus und Bakterienentwicklungsgänge, E. Klieneberger (Frankfurt), XI, 499—555.
- Bakteriologie und Klinik der Streptokokkenerkrankungen, Walther Lehmann (Hamburg), XI, 220—353.
- Bakteriophagie (d'Herellesches Phänomen), Richard Otto und Hans Munter (Berlin), VI, 1—102.
- Nachtrag, VI, 592—611.
- Bandwürmer, s. Würmer.
- Bauchhöhle, Die Bedeutung der anaeroben Bacillen als Infektionserreger in den Bauchorganen, insbesondere in der — des erwachsenen Menschen, W. Löhr (Kiel), X, 488—560.
- Bauchorgane, s. Bauchhöhle.
- Bergwerksbetriebe, s. Temperatur und Feuchtigkeit, IX, 295.
- Beschälseuche, Hans Dahmen (Berlin), VI, 233 bis 280.
- Bevölkerung, Krieg und, Julius Tandler (Wien), II, 533—560.
- Blattern, Infektionsweg bei den, und das Kreisen des Variola-Vaccinevirus im Körper, s. Pockenvirus, Th. v. Wasielewski und W. F. Winkler, VII, 51—59.
- Blut, s. Influenza, Serologie der, Herbert Lubinski, VII, 277—281.
- Blut, s. Kältehämoglobinurie, Julius Donath und Karl Landsteiner, VII, 184 bis 228.
- Blutflagellaten, s. Insekten, Verbreitung von Krank-
- heiten durch, E. Martini, VII, 326—349.
- Blutgruppenforschung, s. Konstitutionsserologie.
- Botulismus, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 369.
- Calmette-Guérinsche Schutzimpfung, s. Tuberkulose-schutzimpfung.
- Carcinom, s. a. Krebsforschung.
- Carrionsche Krankheit, s. Veruga peruviana.
- Cerebrospinalmeningitis, epidemische, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 405—406.
- Chemotherapie in der Veterinärmedizin, Walter Frei und Robert Ackeret, III, 336—377.
- Chlorung des Trink- und Abwassers, Otto Ulsamer (Erlangen), VIII, 661—725.
- Cholera, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 394—395.
- Coccidienforschung, Fortschritte der, Th. v. Wasielewski (Rostock), VI, 305 bis 349.
- Colibacillen, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 394.
- Darmflagellaten, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 326.
- Denguefieber, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 360—361.
- Dermovaccine, Neuro- und, s. Pockenvirus, Th. v. Wasielewski und W. F. Winkler, VII, 43—47.
- Desinfektion, Improvisation ders. im Felde, Th. Fürst (München), II, 143—165.
- Desinfektion, s. a. Hitzedesinfektion.
- D'Herellesches Phänomen, Richard Otto und Hans Munter (Berlin), VI, 1 bis 102.
- Nachtrag, VI, 592—611.
- Diphtherie, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 404.

- Diphtherieausbreitung durch den bacillenausscheidenden Menschen, neuere epidemiologische Erfahrungen, E. Schrader (Erlangen), III, 43—112.
- Diphtheriebacillen, s. Bakterien.
- Diphtherieschutzimpfung, aktive, E. Seligmann und H. Happe (Berlin), XI, 637—700.
- Dourine, s. Beschälseuche.
- Dysenterieforschung, neuere Ergebnisse der, E. Pribram und W. Halle (Wien), II, 338—375.
- Eiterreger, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 406—407.
- Eiweißchemische Vorstellungen, neuere, in ihren Beziehungen zur Immunitätslehre, E. Herzfeld und R. Klinger (Zürich), IV, 282 bis 309.
- Encephalitis lethargica, Werner Gottstein (Charlottenburg), V, 394—474.
- Encephalitiden, Neuere Arbeiten über — bei Tieren, W. Ernst, XII, 1—14.
- Epidemiologie, rechnende, A. Gottstein (Berlin), X, 189 bis 270.
- Epidemiologie, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 435—460.
- Epitheliosis desquamativa, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 363.
- Favus, s. Hautkrankheiten.
- Feuchtigkeit und Temperatur, Einfluß der, auf den Menschen, L. Teleky, IX, 295.
- Filarien, s. Würmer.
- Fleckfieber, Epidemiologie und Diagnostik, Theodor Zlocisti (Berlin-Südende), IV, 100—203.
- Über den jetzigen Stand der Lehre vom, Emil Gottschlich (Saarbrücken), II, 232—285.
- Weil-Felixsche Reaktion, s. Weil-Felixsche Reaktion.
- Flecktyphus, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 371—375.
- Fleischvergiftung, Paratyphus — und ihre Beziehungen zu einander, Gerhard Edeles (Berlin-Charlottenburg), XI, 68—219.
- Flußfieber, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 417.
- Frambösie, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 355.
- Fünftagefieber, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 375—378.
- s. Quintanaforschung.
- Fürsorgebestrebungen, sozialhygienische, E. G. Dresel (Heidelberg), V, 791—876.
- Galt, Der gelbe — der Rinder, s. Streptokokkenmastitis.
- Gasbrand, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 405.
- s. Wundinfektionen.
- Gasödeme der Haustiere, H. Mießner und G. Schoop (Hannover), XI, 447—498.
- Gasödemerkrankung, Ätiologie und spezifische Behandlung, F. Klose (Berlin), IV, 1—20.
- Geburtenhäufigkeit, Säuglingssterblichkeit und Säuglingsschutz in den ersten beiden Kriegsjahren, F. Rott, II, 561—621.
- Gelbfieber, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 356—359.
- Gesamtstoffwechsels, der heutige Stand der Physiologie des, E. Simonson, IX, 385.
- Geschlechtskrankheiten im Kriege, heutiger Stand ihrer Bekämpfung, Wilhelm Gennerich (Kiel), II, 286—337.
- Geschwülste, s. a. Krebsforschung.
- Gliederfüßler, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 306—308.
- Gonokokken, s. Bakterien.
- Gruppenforschung in der Pathologie, s. Konstitutionsserologie.
- Hämoglobinurie, s. Kälte-hämoglobinurie, Julius Donath und Karl Landsteiner, VII, 184—228.
- s. Marschhämoglobinurie, VII, 220—221.
- Hämoglobinurie, paralytische, VII, 221.
- Haustiere, Gasödem der —, H. Mießner und G. Schoop (Hannover), XI, 447—498.
- Haut, chemische Schutzwirkung der, E. Jena, IX, 564.
- Hautkrankheiten, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 407.
- Hefezellen, Vitaminbedarf der, M. Knorr (Erlangen), VII, 651—660.
- Heilsera, Standardisierung von —, serologischen Reaktionen und Impfstoffen, C. Prausnitz (Breslau), X, 271—334.
- Heime, Neubauten ders., technische und wirtschaftliche Gesichtspunkte, s. Neusiedelungen.
- Herelle, s. Bakteriophagie.
- Hitzedesinfektion, Kritische Zusammenfassung der Arbeiten aus den Jahren 1914—1919 über, Hans Schmitt (München), IV, 310—328.
- Höhenklima und seine Physiologie, A. Loewy (Davos), VIII, 311—366.
- Hundwut, s. Lyssa.
- Hygiene im modernen Volksschulhausneubau, Walter Schnell (Halle), XI, 701—770.
- im Stellungskriege, Erich Hesse, II, 1—108.
- soziale, Fürsorgebestrebungen, s. diese.
- Hygienisches Laboratorium des „United Staates Public Health Service“, seine wissenschaftliche Tätigkeit, J. G. Fitzgerald, I, 1—27.
- Icterus infectiosus, s. a. Weilsche Krankheit.
- Immunisierung gegen Malleus, A. Marxer, IV, 383—396.
- Immunität, Die Bedeutung des retikuloendothelialen Systems für die Infektion und —, Claus W. Jungeblut, XI, 1—67.
- praktische Bedeutung derselben für die Prognose und Behandlung der Tuberkulose, Hermann v. Hayek (Innsbruck), III, 113—163.
- s. Rotz, Hans Dahmen (Berlin), VII, 578—579.

- Immunität, s. Variola- und Vaccineimmunität, G. Sobernheim (Bern), VII, 133 bis 183.
- Vererbung der, s. Variola- und Vaccineimmunität, G. Sobernheim, VII, 166 bis 169.
- Immunitätslehre, Neuere eiweiß-chemische Vorstellungen in ihren Beziehungen zur, E. Herzfeld und R. Klinger (Zürich), IV, 282—309.
- Impfschutz, sein Wesen im Lichte der neueren Forschungen, Karl Süpfle, I, 407—422.
- Impfstoff, Desinfektion des, s. Pockenvirus, Th. v. Wasielewski und W. F. Winkler, VII, 71—83.
- Impfstoff, Virulenzprüfung des, s. Pockenvirus, Th. v. Wasielewski und W. F. Winkler, VII, 83—87.
- Impfstoffbereitung, s. Pockenvirus, Th. v. Wasielewski und W. F. Winkler, VII, 59—87.
- Impfstoffe, Die Standardisierung von Heilseren, serologischen Reaktionen und —, C. Prausnitz (Breslau), X, 271—334.
- Infektion auf dem Luftwege durch Tröpfchen und Staub, B. Lange, IX, 237.
- Die Bedeutung des retikuloendothelialen Systems für die — und Immunität, Claus W. Jungeblut, XI, 1—67.
- die Phänomene der, Victor C. Vaughan, I, 372—394.
- Infektionserreger, Die Bedeutung der anaeroben Bacillen als — in den Bauchorganen, insbesondere in der Bauchhöhle des erwachsenen Menschen, W. Löhr (Kiel), X, 488—560.
- Influenza, Serologie der, Herbert Lubinski, VII, 229 bis 294.
- Influenzaätiologie (s. a. Influenzaproblem), P. Huebschmann (Leipzig), V, 19—70.
- Influenzaproblem, R. Pfeiffer (Breslau), V, 1—18.
- Influenzavaccine, s. Influenza, Serologie der, Herbert Lubinski, VII, 288—290.
- Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini (Hamburg), VII, 295—542.
- Kala-Azar, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 334—343.
- Kältehämoglobinurie, Julius Donath und Karl Landsteiner, VII, 184—228.
- Kaninchenhornhaut, s. Vaccineepitheliose.
- s. Variolaepitheliose.
- Karzinom, s. a. Krebsforschung.
- Kleinwohnung, Die Hygiene der —, H. Kliewe und G. Weise, XII, 719—807.
- Koch-Weeks-Bacillen: — s. Influenza, Serologie der, Herbert Lubinski, VII, 276—277.
- s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 364.
- Koch-Weekssches Bacterium und der Pfeiffersche Influenzabacillus, M. Knorr (Erlangen), VI, 350—396.
- Komplementbindung bei Tuberkulose und Lepra, s. Serodiagnostik.
- s. Influenza, Serologie der, Herbert Lubinski, VII, 281—288.
- Konstitutionsserologie im Zusammenhang mit der Blutgruppenforschung, L. Hirschfeld (Warschau), VIII, 367 bis 512.
- Kratzer, s. Würmer.
- Krebsforschung, Stand der ätiologischen, Carl Lewin (Berlin), VIII, 513—660.
- Krieg und Bevölkerung, Julius Tandler (Wien), II, 533—560.
- Geburtenhäufigkeit, Säuglingssterblichkeit u. Säuglingsschutz in den ersten beiden Kriegsjahren, F. Rott (Berlin), II, 561—621.
- Kriegsgefangene in Deutschland, Hygiene ders., G. Seiffert, II, 166—231.
- Kriegsseuchen, Übersicht über die bei uns beobachteten, im besonderen die Bekämpfungsmaßnahmen, O. Solbrig (Breslau), V, 751 bis 790.
- Kuhpockenerreger, Menschen- und, s. Pockenvirus, Th. v. Wasielewski und W. F. Winkler, VII, 33—36.
- Leberegelkrankheit, A. Koegel (München), VIII, 266 bis 310.
- Leistungssteigerung als Grundlage der Proteinkörpertherapie, Wolfgang Weichardt (Erlangen), V, 275 bis 328.
- Lepra, Serodiagnostik (Agglutination, Präcipitation und Komplementbindung), s. Serodiagnostik.
- s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 400—404.
- Leukämien, Lympho- und Myeloblastosen der Säugetiere, Theodor Kitt, XII, 30—41.
- Leukomyelose der Hühner, Theodor Kitt, XII, 15—29.
- Luesnachweis, serologischer, W. Weisbach (Halle), VII, 616—640.
- Lungenegel, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 414.
- Lungenseuche des Rindviehs, Hans Dahmann (Berlin), VI, 281—304.
- Lymph, bakteriologische Untersuchung der, s. Pockenvirus, Th. v. Wasielewski und W. F. Winkler, VII, 69—71.
- Lymphoblastosen, Leukämien, — und Myeloblastosen der Säugetiere, Theodor Kitt, XII, 30—41.
- Lyssa, Herbert Lubinski und Carl Prausnitz (Breslau), VIII, 1—164.
- Lysin, bakteriophages, s. Bakteriophagie.
- im Hämoglobinurieblute, s. Kältehämoglobinurie, Julius Donath und Karl Landsteiner, VII, 187—190.
- Malaria und malarialähnliche Erkrankungen (Pappataci und Recurrens), Epidemiologie, Diagnose und Prophylaxe, Th. Fürst (München), IV, 204—248.
- s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 308—325.
- Malleinreaktion, s. Rotz, Hans Dahmen (Berlin), VII, 559 bis 562.
- Malleus, Immunisierung gegen, A. Marxer, IV, 383 bis 396.
- Maltafieber, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 405.

- Massenernährung, rationelle, Alfred Gigon (Basel), III, 164—220.
- Maul- und Klauenseuche, K. Trautwein (Insel-Riems), X, 561—696.
- Medinawurm, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 413—414.
- Meningokokken, s. Bakterien. Mikroorganismen, s. Bakterien.
- Milzbrand, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 399—400.
- Milzbrandforschung und Milzbrandbekämpfung, neue Ergebnisse, Kurt Poppe (Charlottenburg), V, 597 bis 697.
- Multiple Sklerose, Krankheits-erregere und Gewebefund bei — —. Vergleichend-histologisch-parasitologische Untersuchungen bei — — und anderen Spirochäten, Gabriel Steiner, XII, 268—464.
- Mutationen bei Bakterien und anderen Mikroorganismen, Philipp Eisenberg, I, 28 bis 142.
- Myeloblastosen, Leukämien, Lymphoblastosen und — der Säugetiere, Theodor Kitt, XII, 30—41.
- Nahrungsmittel, Die animalischen (und vegetabilischen) — und ihre Verluste bei der küchentechnischen Zubereitung, R. O. Neumann (Hamburg), X, 1—188.
- Neuro- und Dermovaccine, s. Pockenvirus, Th. v. Wasielewski und W. F. Winkler, VII, 43—47.
- Neusiedelungen, Die technischen und wirtschaftlichen Gesichtspunkte für die Gestaltung ders. und die Herstellung der Neubauten von Heimen und bescheidenen Wohnungen, H. Chr. Nußbaum (Hannover), IV, 329—382.
- Ödem, malignes, s. Gasödemerkrankung, Wundinfektionen.
- Organantigene und ihre biologische Spezifität in ihrer Bedeutung für Fragestellungen der normalen und pathologischen Biologie, Probleme und Tatsachen, Friedrich Graetz (Hamburg), VI, 397—591.
- Orientbeule, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 344—349.
- Papageienkrankheit, s. Psittacosis.
- Pappataciefieber, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 361—363.
- s. Malaria.
- Paratyphaceen-Tierkrankheiten, W. Pfeiler (Bromberg), III, 289—335.
- Paratyphus, Fleischvergiftung und ihre Beziehungen zu einander, Gerhard Elkeles (Berlin-Charlottenburg), XI, 68—219.
- s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 394.
- Parenterale Verdauungsvorgänge, s. Verdauungsvorgänge, Organantigene.
- Pellagra, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 370—371.
- Peripneumonie des Rindviehs, s. Lungenseuche.
- Perlsucht, s. a. Rindertuberkulose.
- Pest, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 378—387.
- Pfeiffers Influenzabacillus u. das Koch-Weekssche Bacterium, s. Koch-Weekssches Bacterium.
- Pferdeseuche, venerische, s. Beschälseuche.
- Phlebotomen, s. Orientbeule.
- Physiologie des Gesamtstoffwechsels, der heutige Stand der, E. Simonson, IX, 385.
- Piroplasmen, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 415.
- Plasmodien, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 308—325, 415.
- Pleuropneumonia contagiosa bovim, s. Lungenseuche.
- Pneumokokken, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 407.
- Pneumokokkeninfektionen, Bakteriologie, Epidemiologie und spezifische Therapie der — des Menschen unter besonderer Berücksichtigung der Pneumonie, M. Gundel, XII, 132—267.
- Pocken, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 364—365.
- Pockendiagnose, morphologische, s. Pockenvirus, Th. v. Wasielewski und W. F. Winkler, VII, 94—106.
- Pockenformen, leichte, s. Pockenvirus, Th. v. Wasielewski und W. F. Winkler, VII, 47—51.
- Pockenimmunität, Wesen der, G. Sobernheim, VII, 169 bis 176.
- Pockenpustelinhalt, spezifische Gebilde im, s. Pockenvirus, Th. v. Wasielewski und W. F. Winkler, VII, 95—98.
- Pockenvirus, Abarten des, s. Pockenvirus, Th. v. Wasielewski und W. F. Winkler, VII, 33—51.
- Th. v. Wasielewski und W. F. Winkler (Rostock), VII, 1—132.
- Poliomyelitis anterior in Amerika, neuere Forschungen, J. G. Fitzgerald, I, 219 bis 230.
- s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 366—369.
- Polmonera, s. Lungenseuche.
- Präcipitation bei Tuberkulose und Lepra, s. Serodiagnostik.
- Proteinkörpertherapie, Grundlagen der, Paul Kaznelson (Prag), IV, 249 bis 281.
- s. Leistungssteigerung.
- Unspezifische Therapie mit besonderer Berücksichtigung der, Martin Claus (Berlin), V, 329 bis 393.
- Proteus vulgaris Hauser, Diagnose und menschenpathogenes Verhalten, Heinz Zeiß (Hamburg), V, 698—750.
- Protozen- und Spirochätenkrankheiten und ihre gegenseitigen Beziehungen, C. Schilling, IX, 124.
- Psittacosis (Papageienkrankheit) mit besonderer Berücksichtigung der Pandemie 1929—1930, Gerhard Elkeles und Enrique Barros, XII, 529—639.

- Quintanaforschung, gegenwärtiger Stand der, H. Werner, III, 378—390.
- Rassenhygiene, Einführung in die, W. Schallmayer (Planegg-Krailling), II, 433 bis 532.
- Rauschbrand, s. a. Gasödeme.
- Recurrens, s. Malaria.
- Retikuloendotheliales System, Die Bedeutung des — für die Infektion und Immunität, Claus W. Jungeblut, XI, 1—67.
- Revaccination, Antikörper und, s. Variola- und Vaccinimmunität, G. Sobernheim, VII, 164—166.
- Rheumatismus, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 365.
- Rickettsiosen, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 371—378, 417—419.
- Rinder, Lungenseuche der, s. Lungenseuche.
- Rindertuberkulose, Bekämpfung der, H. Haupt (Dresden), IV, 397—432.
- Rotz, Hans Dahmen (Berlin), VII, 543—615.
- s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 404.
- s. a. Malleus.
- Rückfallfieber, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 350—355.
- Ruhr, bacilläre, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 395—398.
- Rundwürmer, s. Würmer.
- Säuglingsschutz, s. Geburtenhäufigkeit usw.
- Säuglingssterblichkeit, Säuglingsschutz und Geburtenhäufigkeit in den ersten beiden Kriegsjahren, F. Rott (Berlin), II, 561 bis 621.
- Scharlach und seine Beziehungen zu Streptokokken, Walther Lehmann, XII, 640—718.
- Schizotrypanum, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 332—334.
- Schlafkrankheitsbekämpfung, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 331—332.
- Schlamm, Abwasserreinigung mit belebtem, A. Seiser, IX, 343.
- Schulgesundheitspflege, Übersicht über den jetzigen Stand der, mit besonderer Berücksichtigung der durch den Krieg geschaffenen Verhältnisse, Solbrig (Breslau), III, 221—228.
- Schutzimpfung, Experimentelle und epidemiologische Grundlagen der aktiven — gegen Tuberkulose, Erwin Berger, XII, 42—131.
- Schutzimpfung gegen Diphtherie, Stand der aktiven, E. Seligmann und H. Happe (Berlin), XI, 637 bis 700.
- der Hunde gegen Wut, Josef Schnürer und Hans David (Wien), XI, 556 bis 636.
- gegen Tuberkulose mit B.C.G. nach Calmette-Guérin (F. Gerlach, Wien-Mödling), XI, 775—886.
- Schutzpockenlymphe, Die Gewinnung der —, A. Groth (München), X, 335—366.
- Schutzwirkung, chemische, der Haut, E. Jena, IX, 564.
- Serodiagnose, s. Rotz, Hans Dahmen (Berlin), VII, 562 bis 578.
- Serodiagnostik der Tuberkulose und Lepra (Agglutination, Präcipitation und Komplementbindung), zusammenfassende Studie über ihre Ergebnisse, W. Pfannenstiel (Frankfurt a. M.), VI, 103—232.
- Serologie der Influenza, Herbert Lubinski, VII, 229 bis 294.
- Serologische Reaktionen, Die Standardisierung von Heilseren, — — und Impfstoffen, C. Prausnitz (Breslau), X, 271—334.
- Serologischer Luesnachweis, W. Weisbach (Halle), VII, 616—640.
- Seuchen, Die verschiedenen Theorien über Entstehung und Erlöschen von — vom Standpunkt der öffentlichen Gesundheitspflege, Hermann Redetzky, XII, 465—528.
- Seuchenbekämpfung, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 460—462.
- Sklerose, Krankheitserreger und Gewebsbefund bei multipler—, Vergleichend-histologisch-parasitologische Untersuchungen bei multipler Sklerose und anderen Spirochätosen, Gabriel Steiner, XII, 268—464.
- Sklerose, multiple, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 359—360.
- Sommerdiarrhöen, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 398—399.
- Sozialhygienische Fürsorgebestrebungen, E. G. Dresel (Heidelberg), V, 791—867.
- Spezifität, biologische, der Organantigene in ihrer Bedeutung für Fragestellungen der normalen und pathologischen Biologie, Probleme und Tatsachen, Fr. Graetz (Hamburg), VI, 397—591.
- die, eine zusammenfassende Darstellung, J. G. Slesewijk, I, 395—406.
- Spirochäten, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 350—360, 416.
- Spirochäten- und Protozoenkrankheiten und ihre gegenseitigen Beziehungen, C. Schilling, IX, 124.
- Spirochätosen, Vergleichend-histologisch-parasitologische Untersuchungen bei multipler Sklerose und anderen —, Gabriel Steiner, XII, 268—464.
- Sportzwecke, Methodik und Durchführung ärztlicher Untersuchungen zu —, W. Kohlrausch (Berlin-Charlottenburg), X, 697—732.
- Standardisierung von Heilseren serologischen Reaktionen und Impfstoffen, C. Prausnitz (Breslau), X, 271—334.
- Staub- und Tröpfcheninfektion auf dem Luftwege, B. Lange, IX, 237.
- Stellungskrieg, Hygiene in dems., Erich Hesse, II, 1—108.
- Streptokokken, Scharlach und seine Beziehungen zu —, Walther Lehmann, XII, 640—718.

- Streptokokken, s. Bakterien.
 Streptokokkenkrankungen, Bakteriologie und Klinik der —, Walther Lehmann (Hamburg), XI, 220—353.
 Streptokokkenmastitis (der gelbe Galt) der Rinder, M. Klimmer und H. Haupt (Leipzig), XI, 364—446 und Nachtrag 771—774.
 Syphilis, Kältehämoglobinurie und, s. Kältehämoglobinurie, Julius Donath und Karl Landsteiner, VII, 214—218.
 — s. Luesnachweis, serologisch.
 Syphilisdiagnostik, serologische, im Lichte der neueren Forschung, Traugott Baumgärtel (München), V, 475—531.
 Temperatur und Feuchtigkeit, Einfluß der, auf den Menschen, L. Teleky, IX, 295.
 Tetanus, s. Wundinfektionen.
 Therapie, unspezifische, mit besonderer Berücksichtigung der Proteinkörpertherapie, Martin Claus (Berlin), V, 329—393.
 Tierkrankheiten durch, Paratyphaceen bedingte, W. Pfeiler (Bromberg), III, 289—335.
 Tierkrankheiten, bakterielle, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten, durch E. Martini, VII, 419.
 Tierpocken, Erreger der, s. Pockenvirus, Th. v. Wasielewski und W. F. Winkler, VII, 36—43.
 Tierseuchen und sporadische Tierkrankheiten im Kriege, M. Reuter (Nürnberg), II, 368—747.
 Trachom, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 363.
 Trichinellen, Trichinose und ihre Abwehr, Georg B. Gruber (Innsbruck), VIII, 165—265.
 Trichinose, s. Trichinellen.
 Trinkwasserchlorung, s. Chlorung.
 Trinkwasserversorgung und Beseitigung der Abfallstoffe im Felde, Th. Fürst (München), II, 109—142.
 Tropen, Impfstoffbereitung in den, s. Pockenvirus, Th. v. Wasielewski und W. F. Winkler, VII, 62—65.
 Tröpfchen- und Staubinfektion auf dem Luftwege, B. Lange, IX, 237.
 Trypanosomen s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 326—332, 415—416.
 Tuberkulose, Allgemeines über Entstehung und Bekämpfung im Frieden und Krieg, Hans Much (Hamburg), II, 622—667.
 — praktische Bedeutung der Immunität für die Behandlung und Prognose der, Hermann v. Hayek (Innsbruck), III, 113—163.
 — Experimentelle und epidemiologische Grundlagen der aktiven Schutzimpfung gegen —, Erwin Berger, XII, 42—131.
 — Immunität, J. Petruschky, I, 189—218.
 — Serodiagnostik (Agglutination, Präcipitation und Komplementbindung) s. Serodiagnostik.
 — s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 404.
 Tuberkuloseschutzimpfungen, A. Calmette und W. Schäfer, IX, 54.
 — mit B.C.G. nach Calmette-Guérin (F. Gerlach, Wien-Mödling), XI, 775—886.
 Tularämie s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 388.
 Tumoren, s. a. Krebsforschung.
 Typhusausbreitung durch den bacillenausscheidenden Menschen, neuere epidemiologische Erfahrungen, E. Schrader (Erlangen), III, 43—112.
 Typhusbekämpfung im Südwesten des Reiches, Geiger (Straßburg), III, 1—42.
 Typhusimmunisierung, Frederick P. Gay, I, 231 bis 256.
 Typhus-Coligruppe s. Bakterien.
 Ultravisiblen Virusarten, antigene Eigenschaften der, E. Schultz, IX, 184.
 „United Staates Public Health Service“, die wissenschaftliche Tätigkeit des hygienischen Laboratoriums des, J. G. Fitzgerald, I, 1 bis 27.
 Vaccine, Generalisierung des Virus der, G. Sobernheim, VII, 135—144.
 — s. Influenzavaccine.
 — Neuere Arbeiten über Variola und —, K. Arnold (München), X, 367—487.
 Vaccineepitheliose der Kaninchenhornhaut s. Pockenvirus, Th. v. Wasielewski und W. F. Winkler, VII, 87—91.
 Variola, Generalisierung des Virus der, G. Sobernheim, VII, 135—144.
 Variola und Vaccine, Neuere Arbeiten über —, K. Arnold (München), X, 367—487.
 Variolae epitheliose der Kaninchenhornhaut s. Pockenvirus, Th. v. Wasielewski und W. F. Winkler, VII, 91—94.
 Variola- und Vaccineimmunität, Wesen der, G. Sobernheim (Bern), VII, 133 bis 183.
 Variola-Vaccineerreger, Generalisation des, s. Pockenvirus, Th. v. Wasielewski und W. F. Winkler, VII, 55—59.
 Variola-Vaccinevirus, Resistenz des, s. Pockenvirus, Th. v. Wasielewski und W. F. Winkler, VII, 65—69.
 Verdauungsvorgänge, parenterale, über den Stand der biochemischen Methoden zum Nachweis ders. (Abderhaldensche Reaktion, Weichardtsche Reaktion und E. Rosenthals Serumdiagnose der Schwangerschaft.) A. Rothacker, I, 423—459.
 Vererbung s. Immunität.
 Verruga peruviana s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 365—366.
 Veterinärmedizin, Chemotherapie in der, Walter Frei und Robert Ackeret, III, 336—377.
 Veterinärpolizei s. Rotz, Hans Dahmen (Berlin), VII, 579 bis 580.
 Virulenzprüfung des Impfstoffes s. Pockenvirus, Th. v. Wasielewski und W. F. Winkler, VII, 83—87.
 Virusarten, antigene Eigenschaften der ultravisiblen, E. Schultz, IX, 184.

- | | | |
|---|---|--|
| <p>Vitamingedanke, Entwicklung des, in der Bakteriologie, M. Knorr (Erlangen), VII, 641—706.</p> <p>Volksschulhausneubau, Die Hygiene im modernen —, Walter Schnell (Halle), XI, 701—770.</p> <p>Weil-Felixsche Reaktion, Theorie, Methodik und Fehlerquellen, Georg Wolff (Berlin), V, 532—596.</p> <p>Weil-Felixsche Reaktion s. Fleckfieber.</p> | <p>Weilsche Krankheit, Walther Fromme-Dahlem, IV, 21 bis 99.</p> <p>— s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 355 bis 356.</p> <p>Wohnungen s. Neusiedelungen.</p> <p>Wolhynisches Fieber s. Quintanaforschung.</p> <p>Wundinfektionen, anaerobe, Eugen Fraenkel, II, 376 bis 433.</p> | <p>Wurmeier, mechanische Verbreitung von, s. Insekten; Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 306.</p> <p>Würmer s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini (Hamburg), VII, 299—306, 413 bis 414.</p> <p>Wut, Die Schutzimpfung der Hunde gegen —, Josef Schnürer und Hans David (Wien), XI, 556—636.</p> |
|---|---|--|