

**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

ZWANZIGSTER BAND



BERLIN  
VERLAG VON JULIUS SPRINGER  
1937

ISBN-13:978-3-642-90535-3  
DOI: 10.1007/978-3-642-92392-0

e-ISBN-13:978-3-642-92392-0

ALLE RECHTE, INSBESONDERE  
DAS DER ÜBERSETZUNG IN FREMDE SPRACHEN,  
VORBEHALTEN.  
COPYRIGHT 1937 BY JULIUS SPRINGER IN BERLIN.  
SOFTCOVER REPRINT OF THE HARDCOVER 1ST EDITION 1937



## Einführung.

Das sehr reiche Material, das für die „*Ergebnisse*“ vorlag, konnte diesmal nur durch raschere Folge der einzelnen Bände herausgebracht werden.

Auf dem Gebiete der *Tollwutforschung* sind seit dem Jahre 1930, in dem SCHNIERER und DAVID die Materie behandelten, viele neuere Ergebnisse gewonnen und in der Literatur niedergelegt worden. In gründlicher und interessanter Weise hat FRITZ SCHWEINBURG die neuere Entwicklung des Gebietes dargestellt.

Aus dem Chemischen Universitäts-Laboratorium *Göttingen* stammt die Beschreibung des neuesten Standes der *Chemie der Vitamine und Hormone* von H. BROCKMANN und KARL MAYER. Die ungemein raschen Fortschritte dieses Forschungszweiges bedingten seit der Darstellung von WINTERSTEIN und SCHÖN eine neue Fassung. Nur sich rasch erneuernde „*Ergebnisse*“ können, im Gegensatz zu Handbüchern und Lehrbüchern, auf derartig sich schnell entwickelnden Gebieten dem neuesten Stande des jeweiligen Wissenszweiges folgen.

Daneben ist das Studium der bei *parenteraler Verdauung entstehenden Wirkstoffe* von den verschiedensten Seiten in den letzten Jahren weiter gefördert worden. H. HEINLEIN hat als Pathologe den Fernerstehenden einen großen Dienst dadurch erwiesen, daß er die Arbeiten über *die morphologischen Veränderungen nach parenteraler Einverleibung von Eiweißen* in kritischer und übersichtlicher Weise bespricht.

Endlich hat KARL ZIFF als Pharmakologe die Literatur über körpereigene Wirkstoffe, zunächst über das Histamin und Acetylcholin, gründlich bearbeitet und alle wichtigen Daten darüber zusammengestellt.

Wiesbaden, im November 1937.

**Der Herausgeber.**

## Inhaltsverzeichnis.

	Seite
I. <b>SCHWEINBURG</b> , Dr. F., Neuere Ergebnisse der Tollwutforschung	1
II. <b>BROCKMANN</b> , Dozent Dr. habil. H. und Dr. K. <b>MAIER</b> , Chemie der Vitamine und Hormone . . . . .	155
III. <b>HEINLEIN</b> , Dozent Dr. H., Morphologische Veränderungen durch parenterale Eiweißzufuhr . . . . .	274
IV. <b>ZIPF</b> , Professor Dr. K., Körper eigene Wirkstoffe (Histamin und Acetylcholin) . . . . .	349
Namenverzeichnis . . . . .	382
Sachverzeichnis . . . . .	393
Inhalt der Bände 1—20 . . . . .	398

# I. Neuere Ergebnisse der Tollwutforschung<sup>1</sup>.

Von

**FRITZ SCHWEINBURG**-Wien.

## Inhalt.

	Seite
1. Einleitung . . . . .	1
2. Straßenvirus und Virus-fixe . . . . .	3
a) Einleitung . . . . .	3
b) Über die Wanderung des Wutvirus . . . . .	6
c) Natürliche Inkubation des Straßenvirus beim Menschen . . . . .	11
d) Über die experimentellen Inkubationszeiten der vom Menschen stammenden Straßenvira . . . . .	12
e) Über die experimentellen Inkubationszeiten der vom Hunde stammenden Straßenvira . . . . .	18
f) Über die Eigenschaften verschiedener Virus-fixe-Stämme . . . . .	19
g) Über die Veränderungen der Straßenvira bei fortgesetzten Tierpassagen . . . . .	30
3. Über das Virus der Rinderepidemien in Südamerika, über das Trinidadvirus und das Oulou-Fato. . . . .	39
4. Über das Vorkommen des Lyssavirus außerhalb des Zentralnervensystems . . . . .	43
5. Zur Morphologie des Wuterregers . . . . .	46
6. Physikalische und chemische Eigenschaften des Wuterregers . . . . .	61
7. Zur Histopathologie der Tollwut . . . . .	65
8. Einige Bemerkungen über die natürliche Übertragung der Tollwut, das klinische Bild bei Mensch und Tier und die Differentialdiagnose. . . . .	69
9. Medikamentöse Heilversuche bei Tollwut. Therapeutische Anwendung der Wutschutzimpfung bei anderen Krankheiten . . . . .	76
10. Über Lyssaimmunität . . . . .	78
11. Über rabicides Serum. . . . .	86
a) Herstellung, Wertbestimmung, Wirkung in vitro . . . . .	86
b) Über die Wirkung des rabiciden Serums in vivo . . . . .	94
12. Über natürliche Immunität und natürliche Rabcidie. Über die Beziehungen der Immunität zur Rabcidie unter natürlichen und künstlichen Bedingungen . . . . .	103
13. Kurze Übersicht über die derzeit gebräuchlichen Impfmethode . . . . .	108
14. Über postvaccinale Lähmungen . . . . .	117
15. Über die Immunisierung der Tiere gegen Tollwut . . . . .	131
Literatur . . . . .	134

## 1. Einleitung.

In dieser Abhandlung wird der Versuch gemacht, die auf dem Gebiete der Wutforschung seit den letzten zusammenfassenden Mitteilungen, also etwa seit 1928, neu erschienenen Arbeiten zu besprechen. Die einzelnen Abschnitte sind ganz ungleich groß ausgefallen; insbesondere sind die Methoden der Wutschutzimpfung bei Mensch und Tier und deren Ergebnisse sehr kurz behandelt; erstere weil hier nichts irgendwie grundlegend Neues vorliegt, letztere weil die von

<sup>1</sup> Aus der bundesstaatlichen Schutzimpfungsanstalt gegen Wut in Wien. (Leiter: Dr. FRITZ SCHWEINBURG.)

McKENDRICK alljährlich im Auftrage des Hygienekomitees des Völkerbundes herausgegebenen Berichte den Gegenstand so gründlich und erschöpfend behandeln, daß seinen Angaben eigentlich nichts hinzuzufügen ist. Wer also Näheres über Impfmethode und Impfresultate erfahren will, dem sei das Studium dieser Berichte empfohlen.

Den größten Raum in dieser Abhandlung nimmt der Abschnitt über Straßenvirus und Virus-fixe ein, da sich auf diesem Gebiet ein völliger Wandel der Anschauungen vollzogen hat. Ähnliches gilt von den Abschnitten über Immunität und Serologie, über die NÉGRÉ-Körper und schließlich über die postvaccinalen Lähmungen. Alle anderen Teile wurden tunlichst kurz gehalten, um den Umfang dieser Arbeit nicht allzusehr zu vergrößern.

Das Schrifttum ist nach Möglichkeit vollständig berücksichtigt worden, doch verhehle ich mir nicht, daß mir bei der Fülle der in den letzten 10 Jahren über Wut erschienenen Veröffentlichungen sowie bei der Kürze der mir zur Verfügung stehenden Zeit, gewiß Arbeiten, besonders auswärtiger Fachgenossen, entgangen sein könnten. Ich bitte die geehrten Forscher schon jetzt, dies entschuldigen zu wollen.

Die deutsch und französisch erschienenen Arbeiten wurden fast ausnahmslos im Original gelesen. Anderssprachige Arbeiten wurden meist nur nach den Referaten im „Zentralblatt für Bakteriologie“ und im „Zentralblatt für die gesamte Hygiene“ herangezogen.

Ich habe mich bemüht, stets objektiv zu bleiben und die Kritik, die stellenweise notwendig war, rein sachlich zu halten.

Es wird vielleicht auffallen, daß das 1935 erschienene Buch von MARIA VAN STOCKUM (New Principles of Anti-rabic Treatment und Rabies statistics, The HAGUE, MARTINUS NIJHOFF) in diesem Aufsatz nicht erwähnt wird. Der Grund hierfür liegt nicht etwa darin, daß die Arbeiten des Wiener Institutes und ganz besonders die meinen vor den Augen der geehrten Verfasserin keinen Beifall gefunden haben, sondern vielmehr darin, daß die Besprechung und die sehr notwendige Kritik ihrer Art, Schutzimpfungsmethoden und deren Wirksamkeit zu beurteilen, eigentlich wieder ein eigenes Buch erfordern würden.

Zu ganz besonderem Dank bin ich den Herren verpflichtet, die durch persönliche Mitteilungen das Zustandekommen meiner Arbeit wesentlich gefördert haben. Es sind dies die Vorstände, bzw. Abteilungsleiter der PASTEUR-Institute in Algier, Bandoeng, Berlin, Bern, Bologna, Breslau, Coonoor, Jerusalem, Kassauli, Kiew, Leningrad, Lille, Lissabon, Mailand, Novi-Sad, Palermo, Paris, Sassari, Sofia, Tanger und Tunis.

Das am Schluß dieses Aufsatzes stehende Verzeichnis des Schrifttums beginnt mit dem Jahre 1929 und endet mit den letzten Monaten des Jahres 1936. Früher erschienene Arbeiten, auch wenn sie im Text eingehend benützt wurden, sind nicht angeführt. Sie sind enthalten in: KRAUS, GERLACH, SCHWEINBURG: Lyssa bei Mensch und Tier. Verlag Urban & Schwarzenberg, Berlin-Wien 1926; in LUBINSKI und PRAUSNITZ Lyssa: Diese Ergebnisse, Bd. 8, 1926; weiters im Handbuch der pathogenen Organismen von KRAUS, KOLLE, UHLENHUT, 3. Auflage, 1929, Bd. 8: Die Abhandlungen von JOSEF KOCH: Lyssa, und von KRAUS und SCHWEINBURG: Über die experimentellen Grundlagen der Schutzimpfung gegen Hundswut. Methoden der Schutzimpfung und ihre Resultate.

## 2. Straßenvirus und Virus-fixe.

### a) Einleitung.

Dasjenige Wutvirus, das auf natürliche Weise, fast ausschließlich durch Biß, also durch den Speichel von Tier zu Tier (Mensch) übertragen wird, das also stets von Haut zu Haut, Haut zu Muskel, Muskel zu Muskel, aber niemals *direkt* ins Zentralnervensystem fortgepflanzt wird, nennen wir seit PASTEUR *Straßenvirus, virus des rues*. Es ist durch ganz bestimmte Eigenschaften charakterisiert, die bei der *natürlichen* Übertragung im großen und ganzen immer die gleichen bleiben. Wie bei allen anderen Bakterien und Virusarten sind bestimmte Gruppensymptome allen Straßenvira gemeinsam, aber ganz so wie alle anderen Keime unterscheiden sich auch die einzelnen Straßenvutstämme in gewisser Beziehung voneinander; wir finden hier ebenfalls Stämme mit längerer oder kürzerer Inkubation, mit größerer oder geringerer Virulenz, mit verstärkter oder verminderter Haftfähigkeit. Gemeinsam sind allen Straßenvutstämmen das klinische Krankheitsbild und die pathologisch-anatomischen Veränderungen, die im Zentralnervensystem hervorgerufen werden. Weiters werden alle Straßenvira bei entsprechender Technik im Reagensglasversuch von rabicidem Serum abgetötet. Fast allen kommt auch die Fähigkeit zu, bei natürlicher Übertragung NEGRI-Körper zu bilden. Die einzelnen Eigenschaften der Straßenvutvira können aber erst dann mit Erfolg eingehend erörtert werden, bis wir einen anderen Typus des Wutvirus in großen Zügen besprochen haben. Denn es scheint uns von besonderer Wichtigkeit, die gemeinsamen und gegensätzlichen Eigenschaften der beiden Arten des Wuterregers festzustellen, sie miteinander zu vergleichen und aus diesem Vergleich heraus beide zu charakterisieren.

Wenn man mit einem Straßenvirus ein Kaninchen subdural (intracerebral) impft, so erkrankt es nach einer bestimmten Zeit an Wut und geht in wenigen Tagen zugrunde. Mit dem Bulbus dieses Kaninchens wird auf gleiche Art ein zweites infiziert, von diesem ein drittes usw. PASTEUR zeigte, daß sich bei diesem Verfahren die Inkubation des Straßenvirus allmählich verkürzt, während das Krankheitsbild und die Krankheitsdauer unverändert bleiben. Die Inkubation des von ihm benützten Straßenvutstammes betrug ursprünglich 20 Tage, nach etwa 100 Passagen 7, nach 178 Kaninchenpassagen 6 Tage. Bei weiteren Hirn-zu-Hirn-Passagen tritt nun keine Inkubationsverkürzung mehr ein. Auch bei größten Dosen und zahlreichsten Überimpfungen bleibt die Inkubation *bei cerebraler Kaninchenpassage* stets die gleiche, sie ist jetzt bei diesem Übertragungsmodus ein für allemal *fixiert* und läßt sich weder verkürzen noch verlängern, es sei denn, daß man mit ganz schwachen, an der Grenze der Dosis letalis minima liegenden Dosen infiziert; in diesem Falle ist es wie bei anderen pathogenen Keimen möglich, Inkubationsverlängerungen zu erzielen. Diese sind aber natürlich dem Stamme nicht eigentümlich; bei Übertragung von Hirn zu Hirn von einem solchen nach verlängerter Inkubationszeit erkrankten Kaninchen stellt sich sofort die alte fixierte Inkubation wieder ein. Ein derartiges, durch zahlreiche cerebrale Kaninchenpassagen in seiner Inkubation fixiertes Wutvirus nannte PASTEUR *Virus-fixe, Virus du passage, Passagevirus*. Dieses Virus-fixe, das, wie er annahm, gegenüber dem Straßenvirus, von dem es abstammt, in vielen Eigenschaften sehr verändert war, verwendete PASTEUR zur Schutzimpfung gegen Wut beim Menschen. Die Eigenschaft, sich durch andauernde

cerebrale Kaninchenpassagen allmählich in ein Virus-fixe umzuwandeln, scheint allen oder wenigstens den meisten Straßenwutstämmen zuzukommen. HÖGYES, BABES, BUJWID, GALLI-VALERIO u. a. konnten diese Umwandlung bestätigen. Die Zahl der Passagen, die notwendig ist, um aus einem bestimmten Straßenwutvirus ein Virus-fixe zu machen, ist freilich jedesmal sehr verschieden. HÖGYES konnte die Zahl der Passagen durch Verwendung sehr junger Kaninchen stark vermindern. BABES gelang es, durch Hirn-zu-Hirn-Impfungen bei Meerschweinchen in verhältnismäßig wenigen Passagen zu einem in seiner Inkubation fixierten Virus zu kommen; GALLI-VALERIO konnte eine fixierte Inkubation schon durch 3—4malige cerebrale Passage bei Ratten und Mäusen erhalten, wobei die Muriden freilich noch an rasender Wut erkrankten. Bei Passage durch Katzen oder Wölfe fixiert sich die Inkubation ebenfalls sehr schnell (DE BLASI und RUSSO TRAVALLI, MATTEI, JONNESCO). Heute ist es allerdings ganz sicher, daß derartige durch wenige Passagen in ihrer Inkubation fixierte Straßenwutvira keineswegs als echte Virus-fixe-Stämme zu betrachten sind. Es wäre ganz unsinnig, sie mit Rücksicht auf ihre gleichbleibende Inkubation etwa zur Schutzimpfung verwenden zu wollen, was ja auch tatsächlich nie jemand getan hat. Schon PASTEUR hat ja die gleichbleibende Inkubation nur als *ein* Charakteristikum des Virus-fixe betrachtet, keineswegs als einziges. Er hat, im Gegenteil, auf sehr viele Kaninchenpassagen (wie wir glauben, mit Recht) größten Wert gelegt, um das Virus an das Kaninchenhirn zu gewöhnen und ihm verschiedene Eigenschaften des Straßenwutvirus zu nehmen, die dieses zur Schutzimpfung ungeeignet machen.

Es ist also sicher, daß bei andauernden cerebralen Passagen durch bestimmte Tierarten (Kaninchen, Meerschweinchen, Ratten) das Straßenwutvirus in seinen Eigenschaften geändert werden kann, und zwar, wie wir gleich hören werden, recht weitgehend.

Anders verhält sich nach PASTEUR das Straßenwutvirus bei Passage durch Affen. Da wird die Inkubation allmählich länger und schließlich gehen weitere Passagen überhaupt nicht mehr an. Ähnliches behaupten italienische Autoren (CELLI und MARINO-ZUPPI, DE BLASI und RUSSO TRAVALLI) auch für den Hund. Doch haben Nachprüfungen (MARIE, BABES) diese Befunde nicht bestätigen können.

Das einmal gewonnene Virus-fixe verändert im allgemeinen seine Eigenschaften nicht, solange es cerebral von Kaninchen zu Kaninchen weitergeimpft wird. Ebenso läßt es sich cerebral auf Hunde, Schafe, Affen usw. überimpfen und in diesen Tieren unverändert weiterzüchten. So hat FERMI vor Jahren zur menschlichen Schutzimpfung Virus-fixe vom Hunde, KERBLER für Massenimpfungen Virus-fixe vom Schaf empfohlen. Die Institute in Indien, die sehr viele Gebissene impfen müssen, verwenden in den letzten Jahren mit gutem Erfolg Virus-fixe vom Schaf. Das PASTEUR-Institut in Bandoeng (Holl.-Indien) impft mit Virus-fixe von Affen. *Bei der natürlichen Übertragung durch Biß, also durch fortlaufende intramuskuläre oder subcutane Infektion, entsteht bei keiner Tierart jemals eine Virus-fixe.* Um ein Straßenvirus in ein Virus-fixe überzuführen, ist die Tierart, mit der dieser Versuch gemacht wird, wahrscheinlich nicht von Bedeutung. Wichtig ist nur die Art der Infektion; nur durch fortlaufende *cerebrale* Passagen kann ein Virus-fixe entstehen.

Wenn wir nun die Eigenschaften der zwei Typen des Wutvirus feststellen wollen, so ergeben sich zahlreiche große Schwierigkeiten. Die Dinge liegen viel

komplizierter als der geniale Schöpfer des Virus-fixe und der Wutschutzimpfung es sich vorstellte.

Das Straßenvirus war ursprünglich etwa folgendermaßen charakterisiert: es hat eine verhältnismäßig lange Inkubation; es hat die Fähigkeit, bei natürlicher, ebenso bei experimenteller Übertragung auf Hunde, Meer-schweinchen, Ratten usw., häufig das Bild der rasenden Wut hervorzurufen. Beim Kaninchen entsteht fast immer stille Wut. Es geht bei der künstlichen Übertragung von der Subcutis und vom Muskel aus fast immer an. Es wandert wohl ebenso wie das Virus-fixe von der Infektions-(Biß-)Stelle auf dem Nerven-wege zum Zentralnervensystem und in diesem ins Gehirn, aber es wandert langsamer als das Virus-fixe (KRAUS, KELLER und CLAIRMONT, DI VESTEA und ZAGARI). Es hat ferner die Fähigkeit, im Gehirn die für Wut charakteristischen NEGRI-Körper zu bilden. Es sollen weiters nach Versuchen von HÖGYES im gleichen Volumen der gleichen Hirnpartie weniger Keime vorhanden sein als nach Infektion mit Virus-fixe. Die Giftproduktion setzt später ein und ist geringer als beim Virus-fixe (BUSSON). Schließlich ist es für Mensch, Hund, Affen hochpathogen, dagegen nach Annahme PASTEURS für das Kaninchen weniger virulent als das für das Kaninchengehirn hochgezüchtete Virus-fixe. Bei beiden Virusarten findet man in der grauen Substanz des Gehirns mehr Keime als in der weißen. Das Verhältnis ist nach NITSCH beim Straßenvirus etwa 2 : 1 bis 20 : 1, dagegen beim Virus-fixe 100 : 1 bis 200 : 1.

Demgegenüber wäre das Virus-fixe durch eine kurze und vor allem stets gleichbleibende Inkubation charakterisiert, die unter den gewöhnlichen Passagebedingungen immer erhalten bleibt. Es ist für das Kaninchen neurotrop hochgezüchtet, dem Organismus dieses Tieres und ganz besonders seinem Gehirn weitgehend angepaßt; es ist daher für das Kaninchen besonders virulent, dagegen für Mensch, Affen, Hund im Vergleich zum Straßenvirus abgeschwächt. Mit seiner Anpassung an das Kaninchenhirn geht meist der Verlust der ursprünglichen Fähigkeit, intramuskulär und subcutan Wut hervorzurufen, einher. Der Verlust der subcutanen und häufig auch der intramuskulären Haftfähigkeit ist wohl am ehesten durch seine hochgezüchtete Neurotropie zu erklären. Das ist beim PASTEUR-Virus und einigen anderen, nicht aber bei allen Virus-fixe-Stämmen der Fall (darüber siehe später).

Die Wanderung des Virus-fixe ins und im Zentralnervensystem geht schneller vor sich als beim Straßenvirus; jenes vermehrt sich dort wesentlich rascher als dieses. Nach PASTEUR, HÖGYES u. a. enthält das gleiche Volumen der entsprechenden Hirnstelle wesentlich mehr Virus-fixe-Keime als Straßenviruskeime. Diese Ansicht ist aber unrichtig. Wenn dem so wäre, so müßte das Virus-fixe-Hirn in weit stärkeren Verdünnungen Wut hervorrufen können als das Straßenvirus-Hirn. Wir werden bei Besprechung der Virulenz sehen, daß fast immer das umgekehrte Verhalten vorkommt.

Das Virus-fixe macht beim Versuchstier keine rasende Wut, sondern stets die stille Form der Erkrankung; die Giftproduktion ist wesentlich rascher und stärker. Dem Virus-fixe fehlt auch die Fähigkeit, NEGRI-Körper zu bilden. PASTEUR und mit ihm alle älteren Autoren nahmen an (und dies scheint mir das Wesentliche an ihrer Auffassung vom Virus-fixe), daß die eben aufgezählten Eigenschaften konstant und unabänderlich seien; es seien also alle diese Abweichungen vom Straßenvirus ein für allemal fixiert, und es gelinge niemals, durch irgendwelche

chemische, physikalische oder biologische Eingriffe das Virus wieder in das ursprüngliche Straßenwutvirus zurückzuverwandeln oder ihm auch nur einige Eigenschaften desselben wieder zu verleihen. Auch heute vertreten noch NICOLLE und BALOZET, sowie LEVADITI, SCHOEN und MEZGER den Standpunkt, daß das Virus-fixe eine irreversible Mutation des Straßenvirus sei. Im Gegensatz hierzu sei es so gut wie immer möglich, ein Straßenvirus durch zahlreiche Hirn-zu-Hirn-Passagen bei Kaninchen in ein Virus-fixe zu verwandeln; die Eigenschaften des Straßenwutvirus seien daher in keiner Weise fixiert, sondern leicht zu ändern.

Diese Ansicht PASTEURS ist bis vor etwa 8 Jahren von allen Gelehrten, die sich mit Tollwutfragen beschäftigten, als absolutes Dogma anerkannt worden. Niemand hat an diesen Angaben gezweifelt, aber es hat sie auch bis dahin kaum jemand nachgeprüft. Auch in den zwei großen Lyssareferaten (dem Buch von KRAUS, GERLACH, SCHWEINBURG und dem ausführlichen Aufsatz von LUBINSKI und PRAUSNITZ in diesen Jahresberichten) findet sich die gleiche Ansicht über Straßenwutvirus und Virus-fixe wiedergegeben. Dort wären auch die Versuche der älteren Forscher nachzusehen, auf die sich dieser angeblich so scharf ausgeprägte Gegensatz zwischen Straßenwutvirus und Virus-fixe stützt. Die Arbeiten der letzten Jahre, an denen vor allem französische, deutsche und österreichische Forscher beteiligt sind, haben einen gewissen Wandel in dieser Auffassung der beiden Arten von Wutvirus herbeigeführt. Diese Versuche, die mir grundsätzlich Neues in die Beziehung Straßenwut-Virus-fixe zu bringen scheinen, sollen im folgenden besprochen werden, wobei die Eigenschaften beider Virusarten getrennt erörtert werden.

Bevor wir nun diese eingehend erläutern, müssen wir noch den Weg besprechen, auf dem das Wutvirus vom Orte der Infektion an den Ort seiner Wirksamkeit gelangt.

#### b) Über die Wanderung des Wutvirus.

Die Tollwut ist klinisch betrachtet eine Erkrankung des Zentralnervensystems. Auch histologisch weist nur dieses charakteristische Veränderungen auf. Das Virus ist also ein neurotropes; um seine krankmachende Wirkung zu entfalten, muß es bei jeder Art von Infektion das Gehirn erreichen und sich dort vermehren.

Nach der vorherrschenden Ansicht dringt das Lyssavirus auf dem Wege über die peripheren Nerven in das Zentralnervensystem ein. Demgegenüber vertreten JOSEF KOCH und SCHÜDER die Ansicht, daß bei der Wanderung ins Gehirn und Rückenmark auch dem Blutwege eine wichtige Rolle zufällt. Die Gründe für seine Ansicht führt JOSEF KOCH in seiner Abhandlung über Lyssa im Handbuch von KOLLE, KRAUS, UHLENHUT, Bd. 8, S. 656—664 ausführlich an, und sie mögen dort nachgesehen werden. Sie sind, meiner bescheidenen Ansicht nach, nicht stichhältig; aber ihre Widerlegung würde eine eigene größere Abhandlung erfordern, kann also an dieser Stelle schon aus räumlichen Gründen nicht unternommen werden. Die wichtigsten Gegen Gründe gegen JOSEF KOCHS Ansicht liegen in den zahlreichen Versuchen, die, wie mir scheint, restlos beweisen, daß die Wanderung des Wutvirus von der Biß-(Infektions-)Stelle aus ins Zentralnervensystem auf dem Wege der Nervenbahn erfolgt. Schon vor vielen Jahren zeigte HELMAN, daß Hunde und Kaninchen, denen er Wutvirus in die Schweifspitze einspritzte, vor der Erkrankung bewahrt werden konnten, wenn er 12 Stunden nach der Infektion den Schweif amputierte. Intraokulär infizierte Tiere



können durch Enucleation des Bulbus noch nach 24 Stunden gerettet werden (BOMBICI und CALABRESE). Bei cornealer Infektion muß allerdings spätestens nach 6 Stunden enukleiert werden, wenn die Tiere am Leben bleiben sollen (KRAUS und HOLOBUT). Ähnliche Versuche werden im älteren Schrifttum in beträchtlicher Anzahl angeführt; sie alle sprechen schon mit großer Wahrscheinlichkeit dagegen, daß Blut- und Lymphgefäße das Wutvirus von der Infektionsstelle ins Gehirn weiterleiten, denn in diesem Falle könnte eine derart späte Entfernung des Infektionsherdes den Ausbruch der Krankheit nicht verhindern. Blut und Lymphe müßten in wenigen Minuten das Virus an den Ort seiner Wirksamkeit bringen können.

Die klassischen Versuche von DI VESTEA und ZAGARI sind wohl allgemein bekannt. Trotzdem will ich sie hier noch einmal anführen, weil sie, meiner Ansicht nach, zwingend beweisen, daß das Wutvirus auf dem Nervenwege ins Gehirn wandert. Daß durch intranervöse Einspritzung Wut hervorgerufen werden kann, war schon PASTEUR bekannt. DI VESTEA und ZAGARI infizierten den Nervus ischiadicus, schnitten dann oberhalb der Infektionsstelle den Nerven durch und kauterisierten die Schnittflächen; die Tiere blieben gesund. Wenn sie statt des Nerven das Lendenmark durchschnitten, so kam es niemals zur Lähmung der Vorderbeine. Das Rückenmark unterhalb der Durchtrennungsstelle war virulent, oberhalb dieser Stelle blieben Rückenmark und Gehirn andauernd virusfrei. Der Versuch mit der Durchschneidung an der oberen Grenze des Lumbalmarkes fällt genau so aus, wenn man nicht in den Nervus ischiadicus, sondern an irgend einer beliebigen Stelle der unteren Extremität wirksam infiziert. Wenn man bei gleicher Versuchsanordnung an der oberen Extremität oder cerebral infiziert, so erkrankten die Tiere an Wut, das Gehirn und der obere Anteil des Rückenmarks enthalten reichlich Virus; das Lumbalmark ist virusfrei.

In weiteren Versuchen wurde gezeigt, daß bei Infektion an der unteren Extremität das Lendenmark früher infektiös wird als die Medulla oder das Gehirn. Bei Infektion an den vorderen Extremitäten wird zuerst das Halsmark virulent, später das Gehirn, schließlich kurz darauf das Lumbalmark. Bei cerebraler Infektion ist die Medulla früher infektiös als das Lumbalmark. Die Versuche von DI VESTEA und ZAGARI werden durch histologische Befunde SCHAFFERS sehr schön ergänzt. Dieser konnte zeigen, daß bei Infektion an der unteren Extremität sehr rasch charakteristische degenerative Veränderungen im Lendenmark auftreten, erst wesentlich später im Halsmark und im Gehirn. Bei Einspritzung in die vordere Extremität finden sich die entsprechenden histologischen Veränderungen zuerst im Halsmark, später im Lendenmark; bei cerebraler Infektion beginnen die Veränderungen im Gehirn, lassen sich dann der Reihe nach in Oblongata, im Hals-Brust-Lendenmark nachweisen. Von Bedeutung scheint mir auch, daß bei Infektion z. B. an der rechten unteren Extremität fast gleichzeitig mit dem Lendenmark und noch bevor das Virus im Halsmark oder im Gehirn nachweisbar wird, der linke Nervus ischiadicus bereits das Virus enthält (ROUX).

Diese Versuche wurden von BABES, ROUX, BARDACH, CENTANNI, NICOLAS, KRAUS und FUKUHARA wiederholt bestätigt. Ich glaube, daß sie die Nervenleitung des Wutvirus völlig einwandfrei beweisen. Bei Fortleitung des Erregers durch Blut oder Lymphe müßten klarerweise alle Teile des Zentralnervensystems zu gleicher Zeit infektiös werden, oder es müßte bei Infektion an den Hinter-

beinen wenigstens einmal das Gehirn früher virushaltig gefunden worden sein als das Lendenmark; das war aber nie der Fall.

Daß das Wutvirus gelegentlich einmal während der Wuterkrankung im Blut gefunden wird, spricht keineswegs gegen die Fortleitung des Virus auf dem Nervenwege. Nach JOSEF KOCH enthält das Blut das Virus in seltenen Fällen auch sehr bald nach der Infektion; doch konnte ich nirgends diesbezügliche Versuche finden, die übrigens gar nichts beweisen würden. Denn, daß von der Infektionsstelle aus das dort eingebrachte Material, also auch Wutvirus, auf dem Blut-Lymphwege weggeschafft wird, ist ja selbstverständlich, und auch bei jeder sonstigen Einspritzung körperfremder Substanzen der Fall. Aber es fehlt der Beweis, daß dieses auf dem Blutweg fortgeschaffte Virus in das Zentralnervensystem kommt. Jedenfalls ist absolut sicher festgestellt, daß es niemals gelingt, bei Infektion an der unteren Extremität durch Unterbindung des Hauptstammes der Vena femoralis den Ausbruch der Erkrankung zu verhindern.

Ebensowenig spricht gegen die Nervenleitung zum Gehirn, daß sich das Virus bei ausgebrochener Erkrankung manchmal in verschiedenen parenchymatösen Organen nachweisen läßt. Hier kann es sich nur um eine sekundäre Ausschwemmung aus dem hochvirulenten Gehirn handeln (s. auch bei Organbefunden).

Daß man Tiere intravenös infizieren kann, läßt sich auch nicht als Gegenbeweis gegen die Nervenleitung verwerten (s. bei intravenöser Infektion).

Trotz aller dieser Befunde hält JOSEF KOCH noch immer daran fest, daß zumindest neben der Nervenleitung des Virus die Weiterleitung durch das Blut eine äußerst wichtige Rolle spiele.

SCHWEINBURG und WINDHOLZ versuchten deshalb neuerlich, die ausschließliche Nervenleitung des Wutvirus zu beweisen und glauben, diesen Beweis durch Versuch an parabiosierten Ratten erbracht zu haben. Es ist bekannt, daß sich bei parabiosierten Ratten einige Tage nach der Operation Gefäß Anastomosen zwischen den beiden Tieren bilden, während niemals eine Nervenverbindung von einem Tier zum andern entsteht. Das ist experimentell und histologisch sichergestellt und wird von keinem einzigen Forscher, der sich mit Parabioseversuchen beschäftigt hat, bestritten. SCHWEINBURG und WINDHOLZ überzeugten sich in jedem einzelnen Versuch zunächst durch Farbstoffeinspritzungen von dem Vorhandensein der Gefäß Anastomosen, dann infizierten sie eine der beiden parabiosierten Ratten mit massiven Dosen, meist intramuskulär an einer hinteren Extremität. Ihre zahlreichen Versuche ergaben ausnahmslos folgendes: Die infizierte Ratte erkrankte stets zur erwarteten Zeit, die nichtinfizierte blieb in allen Versuchen klinisch gesund. Wenn dann nach 1—2 Tagen die kranke Ratte starb, so zog das natürlich auch immer den Tod der klinisch gesunden Ratte nach sich. Von diesem gesunden Tier wurden zahlreiche Hirn- und Rückenmarkstückchen in dichtesten Aufschwemmungen cerebral auf Meeresschweinchen verimpft. Alle diese Tiere sind in mehrmonatiger Beobachtung ausnahmslos gesund geblieben. In einzelnen Versuchen wurden die beiden parabiosierten Ratten unmittelbar vor dem Tode des wutkranken Tieres operativ wieder getrennt. Es gelang wiederholt, die klinisch gesunde Ratte am Leben zu erhalten. Diese Tiere wurden durch viele Monate beobachtet, kein einziges ist an Lyssa erkrankt.

Aus diesen Versuchen scheint mir ebenfalls unzweifelhaft hervorzugehen, daß das *Lyssavirus* so gut wie ausschließlich auf dem Nervenwege ins Zentralnervensystem gelangt. Man wird vielleicht die theoretische Möglichkeit nicht in Abrede stellen können, daß hie und da der eine oder der andere Wutkeim durch das zirkulierende Blut ins Nervensystem eingeschwemmt werden kann. Aber das ist ohne jede Bedeutung, weil ganz wenige Keime im Gehirn nicht zur Erkrankung führen (*Dosis letalis minima*); *die erfolgreiche Infektion des Gehirns und Rückenmarks entsteht nur auf dem Nervenwege*. Ob das Virus vom Lymphstrom des Nerven passiv ins Gehirn befördert wird oder ob es selbsttätig im Achsenzylinder wandert, ist nicht sichergestellt. PONOMAREFF hält beides für möglich (vgl. die sehr interessanten Versuche DÖRRS über die Wanderung des Herpesvirus).

Die Wanderung im Zentralnervensystem entsprechend den infizierten Achsenzylindern geht zweifellos schnell vor sich (siehe Durchschneidungsversuche), aber in den zugehörigen zentralen Ganglienzellen bleibt das Virus offenbar längere Zeit liegen, bevor es sich im Zentralnervensystem ausbreitet.

Die Ausbreitung des Virus im Zentralnervensystem muß freilich viel langsamer vor sich gehen. Es dauert bei jeder Art von Infektion längere Zeit, bis alle Teile des Zentralnervensystems infektiös werden. Die Fortleitungs- und Durchschneidungsversuche zeigen das sehr deutlich. Auch bei cerebraler Einspritzung größter Dosen, die niemals zu früherem Krankheitsausbruch führen, wird das Gehirn, fern von der Impfstelle, erst 4—8 Tage vor Krankheitsausbruch virulent. REMLINGER gibt an, daß sich das Wutvirus einige Stunden nach der Impfung jedem Nachweise entzieht und erst einige Tage vor Krankheitsbeginn wieder in überimpfbaren Mengen auftritt, was allerdings von russischen Forschern bestritten wird. Es scheint so zu sein, daß die Ausbreitung im Gehirn erst dann auftritt, wenn das Wutvirus beginnt, sich stark zu vermehren; es muß die erste Zeit nach der cerebralen Infektion an der Impfstelle ohne wesentliche Vermehrungs- oder Ausbreitungstendenz liegen bleiben und sich in den Ganglienzellen zunächst nur langsam vermehren. Erst wenn die Zellen an der Impfstelle erkranken, ist schnelle Vermehrungsfähigkeit und damit Verbreitung in die verschiedensten Abschnitte des Zentralnervensystems möglich.

Auch bei ausgebrochener Erkrankung enthalten nicht alle Teile des Gehirnes gleich viel Virus. NITSCH und FERMI haben darüber eingehende Untersuchungen angestellt. In Verdünnungsversuchen zeigte sich, daß Ammonshorn, Kleinhirn, verlängertes Mark am meisten Virus enthalten, dann folgen Halsmark, Stirnhirn und Lendenmark, hierauf Hinterhauptlappen und Nucleus caudatus; weitaus am wenigsten Virus enthält die weiße Hirnsubstanz. Diese Reihenfolge ist natürlich aus dem Durchschnitt vieler Versuche ermittelt, im Einzelfall kommen Abweichungen vor. Wiederholt wurden einzelne Partien des Gehirns virusfrei befunden, besonders in der weißen Substanz (REMLINGER, JOSEF KOCH). In letzter Zeit haben LEVADITI und seine Mitarbeiter die Aufmerksamkeit auf die von ihm „tödliche autosterilisable Neuroinfektion“ genannte Erkrankungsform gelenkt. Diese ist dadurch gekennzeichnet, daß bei sicherer Infektion, meist auch bei typischem, häufig gegen die Norm verlängertem Krankheitsverlauf der Wut, der herpetischen Encephalitis usw. der Erreger sich nirgends im Zentralnervensystem nachweisen läßt. LEVADITI nimmt an, daß die eigenen, vom Keim selbst erzeugten Gifte den Erreger unter gewissen nicht

näher bekannten Bedingungen abtöten können. REMLINGER und BAILLY, NICOLAU und KOPCZIOWSKA konnten diese Befunde bestätigen. Letztere zeigten, daß es sich dabei nicht um Vorhandensein geringer Virusmengen, sondern wirklich um Virusfreiheit handelt, da sie auch mittels Kataphorese und Glycerinextraktion kein Virus nachweisen konnten. Ich habe mich seit Jahren bemüht, einen derartigen Fall zu finden, es ist mir aber, ich möchte sagen, erfreulicherweise nicht gelungen. Es fällt mir nicht ein, das Vorkommen solcher autosterilisierbarer Neuroinfektionen zu bestreiten, aber sie müssen sehr selten sein. Man begreife doch, was ein häufigeres Auftreten solcher Fälle bedeuten würde. Bisher hat im diagnostischen Tierversuch die cerebrale (intradurale) Überimpfung des fraglichen Materiales als hundertprozentig verläßlich gegolten. Wenn ein zu diagnostischen Zwecken geimpftes Tier unter unklaren Symptomen oder symptomlos (etwa über Nacht) gestorben war und die Obduktion keine einwandfreie Diagnose erlaubte, so war man bis jetzt sicher, durch weitere Passagen die Frage einwandfrei klären zu können. Nach der bisherigen Ansicht konnte man Wut dann ausschließen, wenn die mit verschiedenen Hirnpartien cerebral geimpften Versuchstiere in mehrmonatiger Beobachtungszeit gesund blieben. Wenn diese autosterilisierbaren Neuroinfektionen häufiger wären, so wäre dieser Schluß weiterhin nicht berechtigt. Es gälte dann vom Tierversuch das gleiche wie von den NEGRI-Körpern, nämlich daß nur der positive Befund das Vorliegen von Wut bewiese, daß aber das Gesundbleiben der Versuchstiere Wut nicht ausschließen würde. Dann könnte man niemals sagen, daß im Ausgangsmaterial kein Wutvirus vorhanden war. Aber so liegen die Dinge doch nicht. REMLINGER und BAILLY, die das Vorkommen der autosterilisierbaren Neuroinfektionen bestätigt haben, sagen selbst, daß eine Änderung unserer diagnostischen Methoden trotzdem nicht notwendig ist und daß der Tierversuch, wenn nur verschiedene Hirnpartien in genügender Menge verarbeitet werden, an Verläßlichkeit nichts eingebüßt hat.

Während der Erkrankung findet man hie und da das Wutvirus im Blut und in den verschiedensten Organen. Nach REMLINGER gelangt es auf dem Wege der Nerven dorthin; tatsächlich werden ja auch die peripheren Nerven während der Krankheit verhältnismäßig häufig virulent gefunden. Da nun lebendes Nervengewebe das einzige Gewebe ist, in dem sich das Wutvirus ernähren und vermehren kann, wurde wiederholt der Vermutung Ausdruck gegeben, daß das Virus im Parenchym der Organe überhaupt nicht vorkomme, sondern daß die positiven Übertragungsergebnisse dadurch bedingt seien, daß man mit dem Organbrei virushaltige Ganglienzellen und Nervenfasern mit überimpft habe. Diese Auffassung hat manches für sich; sie würde vor allem das so seltene und anscheinend ganz regellose Vorkommen des Virus in den Organen erklärlich machen. Denn es ist nicht etwa so, daß das Lyssavirus einmal in sehr vielen Organen, ein anderes Mal in keinem einzigen gefunden wird, sondern es ist oft nur in *einem* Organ nachweisbar. Wenn der Transport des Lyssavirus auf dem Blutwege vor sich ginge, wäre eher anzunehmen, daß in *einem* Falle mehrere Organe das Virus in nachweisbarer Menge enthalten würden. Es spricht also vieles dafür, daß das Virus auf dem Nervenwege in die Organe kommt. Man muß sich freilich vor Augen halten, daß der Nachweis des Virus hie und da auch im strömenden Blut gelingt und daß also zweifellos die Möglichkeit besteht, daß der Erreger auf diese Art in die Organe eingeschwemmt werden kann. Wahr-

scheinlich kann also Virus auf beide Arten in die Peripherie gelangen und es läßt sich nicht entscheiden, welcher Weg der häufigere ist.

Während sich das Virus also in den verschiedenen Organen nur selten findet, ist es in den Speicheldrüsen und wohl auch im Speichel regelmäßig vorhanden. Nach älteren Versuchen von BERTARELLI gelangt der Lyssaerreger auf dem Nervenwege in die Speicheldrüsen, die auch nach Unterbindung der zuführenden Gefäße virushältig werden. Wenn aber die innervierenden Nerven vor der Infektion durchschnitten werden, so bleiben die Drüsen virusfrei. MANOÜÉLIAN fand NEGRI-Körper in Ganglienzellen der Schleimhaut der Mundhöhle, Zunge usw., die infolge ihrer Lage fast unmittelbar unter dem Epithel seiner Ansicht nach Virus in das Mundsekret abgeben können. Also auch in diesem Falle wäre die Infektiosität des Speichels auf dem Wege über nervöse Organe zustande gekommen.

Nach dieser kurzen Erörterung der Wege, auf denen die beiden Vira von dem Orte der Infektion an den Ort ihrer Wirksamkeit gelangen, wenden wir uns nun der Besprechung ihrer einzelnen Eigenschaften zu.

#### c) Natürliche Inkubation des Straßenvirus beim Menschen.

Die natürliche Inkubation der Straßenviruserkrankung läßt sich am besten beim Menschen feststellen, der gebissen wurde; gelegentlich auch beim gebissenen Tier. Es gibt keine Erkrankung, bei der die Inkubationszeit in so weiten Grenzen schwankt, wie bei der Tollwut. Die kürzesten bisher beschriebenen Inkubationen beim Menschen sind 10 Tage (ALIVISATOS 1 Fall), 12 Tage (ALIVISATOS, KONRADI, KOZEVALOFF); 13-, 14-, 15tägige Inkubationen sind noch recht selten, aber doch fast in allen Instituten schon ein oder das andere Mal beobachtet worden. Die meisten Erkrankungen brechen wohl 20—90 Tage nach dem Biß aus, am häufigsten im 2. Monate. (Einzelheiten darüber s. KRAUS, GERLACH, SCHWEINBURG S. 137f.) In den 4. Monat fallen nach den älteren Statistiken noch 7 bis 10% aller Erkrankungen, in den 5. und 6. Monat etwa 3—5%. Nach dieser Zeit wird der Ausbruch der Erkrankung schon sehr selten, doch sind unzweifelhafte Wutfälle beschrieben, bei denen Personen, die während der Zwischenzeit bestimmt kein zweites Mal gebissen wurden, erst im 8.—10. Monat nach der Verletzung erkrankten. Aber auch noch nach einem Jahr, nach 14, ja nach 18 Monaten sind einwandfreie, durch positiven Tierversuch sichergestellte Wutfälle vorgekommen. Äußerst selten sind Fälle mit noch längerer Inkubation: 2½ Jahre (BABES, FERRÉOL), 4 Jahre 10 Monate (COLLIN), 5 Jahre (JOHN IRVINGS), 10 Jahre (SAUVAGE), 18 Jahre (BRASSAVOLA und DE SALMUTH), schließlich 20 Jahre (GUARNERIUS). Diese ganz extrem langen Inkubationen finden sich auffallenderweise aber nur im alten Schrifttum und scheinen nicht sehr wahrscheinlich; es ist fraglich, ob die Diagnose in diesen Fällen richtig war; keinesfalls aber läßt sich beweisen, daß in dieser abnorm langen Zeit zwischen Verletzung und Krankheitsausbruch kein zweiter Biß erfolgt war. Vereinzelt Fälle mit einer Inkubation von einem Jahr und etwas darüber finden sich auch im neueren Schrifttum. Im letzten Jahresbericht des PASTEUR-Instituts in Coonor wird von IYENGAR ein genau beobachteter Fall beschrieben (10jähriger Knabe, Biß an der Brust, Kratzeffekt an der linken Hand), der nach 3 Jahren, 2 Monaten, 21 Tagen an sicherer Wut erkrankte. Im Wiener Institut betragen die kürzesten Inkubationen 14 und 15 Tage (je zweimal),

die am spätesten ausgebrochenen Erkrankungen traten 413, 362, 278, 264, 259, 227, 190, 180 Tage nach der Verletzung auf, die mittlere Inkubation beträgt 66 Tage; die durchschnittliche Inkubationszeit ist also in Wien etwas länger als die aus den älteren großen Statistiken hervorgehende.

Die Frage, wodurch die enormen Unterschiede in der Inkubation der einzelnen Fälle bedingt sind, wird im älteren Schrifttum sehr ausführlich erörtert, ohne daß es gelungen wäre, sie einwandfrei zu lösen. Auch heute können wir sie noch nicht in jeder Hinsicht zufriedenstellend beantworten. Wir kennen wohl eine Reihe von Bedingungen, die im allgemeinen früheren oder späteren Krankheitsausbruch verursachen, aber im Einzelfall sehen wir hie und da frühen Krankheitsausbruch, wo wir späten erwarten würden, und umgekehrt. Bevor wir die Gründe anführen, die die so stark verschiedenen Inkubationszeiten wenigstens zum Teil erklären oder besser gesagt zu erklären versuchen, müssen wir erst die Inkubation der Straßenwutvira bei experimenteller Übertragung besprechen; wir werden hierbei einige Eigenschaften dieser Vira feststellen können, die sich zur Erklärung der natürlichen Inkubationen vielleicht mit heranziehen lassen.

d) Über die experimentellen Inkubationszeiten der vom Menschen stammenden Straßenvira.

Im Schrifttum ist über diesen Punkt recht wenig zu finden. Ich stütze mich daher vorwiegend auf das Material des Wiener Institutes, das BUSSON in seinen experimentellen Lyssastudien zusammengestellt hat. Aus seinen Arbeiten geht zunächst hervor, daß die mittlere Inkubation bei der ersten cerebralen Kaninchenüberimpfung 18—19 Tage beträgt und daß die Inkubationszeiten meistens zwischen 11 und 21 Tagen liegen (85% bei der Übertragung von Schutzgeimpften, 90% bei der von Nichtschutzgeimpften). In 11 Fällen betrug die Inkubationszeit 4! bis 10 Tage ( $1 \times 4$ ,  $2 \times 5$ ,  $4 \times 6$ ,  $1 \times 8$ ,  $3 \times 10$  Tage). Solche kurze Inkubationen sind ja früher auch vereinzelt beschrieben worden (Virus renforcé, REMLINGER), in letzter Zeit auch wieder von PALAWANDOW, HAIDAR und SEREBRENNAJA mehrere Fälle mit 2—3tägiger Inkubation. Weiters fand JONNESCO ein Wolfsvirus mit der gleichen Inkubationszeit (alle diese Vira fixierten sich bei weiterer Übertragung unter Verlängerung der Inkubation). Schließlich teilte auch ALIVISATOS derartige Fälle mit; von diesem, REMLINGER u. a. werden die ausnahmsweise kurzen Inkubationszeiten auf besonders gesteigerte Virulenz der betreffenden Vira zurückgeführt. Wir werden später sehen, daß diese anscheinend sehr naheliegende Erklärung unrichtig ist, obwohl gelegentlich kurze Inkubation und hohe Virulenz beim gleichen Stamme vorkommen können (JONNESCO).

Bedeutend seltener sind die Fälle mit stark verlängerter Inkubationszeit. Unter 147 Todesfällen an Lyssa beim Menschen, die in unserem Institute von seiner Gründung (1892) bis 1930 vorgekommen sind, fand BUSSON bei der Übertragung nur 5 mit starker Verzögerung des Krankheitsausbruchs (85, 78, 72, 57, 51 Tage), alle anderen Inkubationen liegen unter 24 Tagen. Also nur 3,4% abnorm langer Inkubationen, gegenüber 7,48% besonders kurzen. Die auffallend langen Inkubationen bei der ersten cerebralen Kaninchenpassage bieten jedoch der Erklärung keine wesentlichen Schwierigkeiten. Es handelt sich durchwegs um Menschengehirne, die von weither ins Institut geschickt wurden und im Zustand mehr oder minder fortgeschrittener Fäulnis einlangten. Bei sofortiger

cerebraler Übertragung gingen die Kaninchen in 1—2 Tagen an Meningitis oder Sepsis ein. Die Gehirne mußten daher kurze Zeit carbolisiert werden, bevor eine reaktionslose cerebrale Impfung möglich war. Durch Fäulnis und durch das infolgedessen notwendig gewordene Carbolisieren ist das Lyssavirus natürlich weitgehend geschädigt und eine große Anzahl der Keime vernichtet worden. Wir haben also in diesen Fällen so gearbeitet, wie wenn wir an der Grenze der Dosis letalis minima gelegene Verdünnungen überimpft hätten. Von diesen Grenzdosen ist ja bekannt, daß sie die Inkubation beträchtlich verlängern. Als Beweis für die Richtigkeit dieser Ansicht ist anzuführen, daß in der zweiten cerebralen Kaninchenpassage, in der wir mit konzentriertem reinem Gehirn überimpfen konnten, die Inkubation sprungweise auf durchschnittlich 11 bis 21 Tage heruntergegangen ist und sich bei weiteren Passagen genau so verhalten hat wie bei denjenigen Straßenwutvira, die von Anfang an die sozusagen normale Inkubationszeit aufgewiesen haben. *Die abnorm lange Inkubationszeit, die wir also bei der ersten cerebralen Kaninchenpassage in seltenen Fällen finden, ist gar keine echte, dem einzelnen Stamme zukommende Eigenschaft, sondern eine durch ungünstiges Ausgangsmaterial vorgetäuschte.*

Im Schrifttum ist allgemein die Ansicht verbreitet (es ist mir nicht recht klar, woher sie stammt), daß die Inkubationszeit der Straßenwutvira bei subcutaner und intramuskulärer Kanincheninfektion länger sei als bei cerebraler Übertragung. SCHÜDER hatte allerdings vor vielen Jahren auf die Unrichtigkeit dieser Tatsache hingewiesen und geglaubt, damit einen Beweis für die Fortleitung des Virus auf dem Blutwege geben zu können, was gewiß nicht richtig ist. Aus BUSSONS Zusammenstellung geht folgendes hervor: Bei den 147 Todesfällen, die er in den Protokollen der Wiener Anstalt auffinden konnte, ist 120mal neben der cerebralen auch die subcutane Übertragung des menschlichen Gehirns vorgenommen worden. 107mal stimmen cerebrale und subcutane Inkubationszeit genau überein. (Unterschiede von 1—7 Tagen werden dabei, wie ich glaube, mit Recht vernachlässigt.) Es muß hier, meiner Ansicht nach, als wichtig hervorgehoben werden, daß nicht nur die durchschnittlichen Inkubationszeiten bei cerebraler und subcutaner Infektion einander meist gleich sind, sondern daß die subcutane Inkubationszeit der cerebralen auch dort folgt, wo es sich um besonders schnellen oder auffallend verzögerten Krankheitsausbruch handelt. Bei den 13 Fällen, in denen sich in der Inkubation nach cerebraler und subcutaner Infektion ein größerer Unterschied fand, erkrankte einmal das subcutan infizierte Tier um 9 Tage früher als das cerebral geimpfte. In den übrigen 12 Fällen erkrankte immer das subcutan geimpfte Tier später als das cerebral infizierte, und zwar um 10—67 Tage; aber nur je einmal betrug der Unterschied 67, 53, 38, 22 Tage, sonst ist er immer geringer als 20. Ich bin nicht imstande, für dieses Abweichen von der Norm eine ausreichende Erklärung zu geben; es muß wohl in Besonderheiten des Ausgangsmaterials gelegen sein und ist bestimmt keine Eigentümlichkeit des einzelnen Stammes. Zum Beweis dessen führe ich an, *daß in der zweiten Passage, gleichgültig, ob sie mit dem Gehirn des cerebral oder subcutan infizierten Kaninchens vorgenommen wird, die Unterschiede in den Inkubationszeiten ausnahmslos geschwunden sind. Der Krankheitsausbruch erfolgt in allen diesen Fällen in der zweiten Passage annähernd gleichzeitig.*

Ähnliches gilt von der intramuskulären Infektion, die wir weit seltener als die subcutane, aber doch genügend oft vorgenommen haben, um uns ein richtiges

Urteil bilden zu können. *Die Inkubationszeit bei intramuskulärer Infektion ist in der ersten Passage ebenfalls der bei cerebraler Überimpfung fast immer gleich.* Wenn hier in sehr vereinzelt Fällen Unterschiede bestanden, durchaus in dem Sinne, daß intramuskulär infizierte Tiere später erkrankten als die ins Gehirn geimpften, so haben sie sich auch hier in der zweiten Passage ohne jede Ausnahme ausgeglichen.

Genau so liegen die Verhältnisse bei der intracutanen Infektion, die wir öfters durchführten, und anscheinend auch bei der intraokulären und cornealen, bei der wir allerdings nur über vereinzelte Erfahrungen verfügen.

Die cerebrale (subdurale), intracutane und intraokuläre Infektion wird bei uns immer mit 0,1 ccm, die subcutane und intramuskuläre mit 0,5 ccm durchgeführt. Vergleichende quantitative Untersuchungen älterer Gelehrter und unsere Nachprüfungen haben übereinstimmend ergeben, daß es bei keiner dieser Impfmethode n gelingt, durch Steigerung der eingespritzten Gehirn-(Virus-)menge die Inkubationszeit zu verkürzen. Im Gegenteil: auch wenn man, von ganz vereinzelt Ausnahmen abgesehen, mit der Menge der injizierten Emulsion noch sehr stark heruntergeht (etwa auf 0,1 subcutan oder intramuskulär, auf wenige Tropfen corneal), bleibt die Inkubation stets die gleiche. Erst wenn man die (im Einzelfall freilich sehr verschiedene) Dosis letalis minima beinahe erreicht hat, treten, wie ja bereits erwähnt, Inkubationsverlängerungen auf. Es ist nun völlig klar, daß beispielsweise bei einer subcutanen oder intramuskulären Injektion von 0,1 ccm Hirnemulsion nur ein ganz wesentlich geringerer Bruchteil der Virusmenge ins Gehirn gelangt als bei cerebraler Injektion der gleichen Menge. Trotzdem ist (von der bereits erwähnten Ausnahme abgesehen) die Inkubation stets die gleiche.

*Die Inkubation der Straßenwutvira ist vom Infektionsmodus und von der Menge der eingespritzten Emulsion weitgehend unabhängig.*

Der in einer größeren Anzahl von Fällen überimpfte Liquor cerebrospinalis hat stets die annähernd gleiche Inkubationszeit wie das Gehirn, ein einziges Mal hat sich bei der Liquorübertragung eine stärkere Verzögerung ergeben; diese dürfte wohl durch besondere Armut des Liquor an Virus bedingt gewesen sein, ist also durch rein quantitative Verhältnisse erklärlich; denn es soll gleich hier erwähnt werden, daß die Cerebrospinalflüssigkeit wohl häufig, aber durchaus nicht immer den Wuterreger in nachweisbarer Menge enthält.

Aus BUSSONS Arbeit geht

Inkubation der menschlichen Erkrankung	Inkubation der ersten cerebralen Kaninchenpassage
413	18
259	17
190	18
180	14
153	18
117	17
115	16
106	10!
usw.	

weilers eine Tatsache hervor, die zwar früher bekannt war, aber für die Erklärung der Inkubationszeiten zu wenig gewertet wurde. Sie zeigt ganz eindeutig, daß zwischen der Inkubation der menschlichen Erkrankung und der der ersten cerebralen Kaninchenpassage nicht der geringste Zusammenhang besteht. Insbesondere entspricht den auffallend langen Inkubationen beim Menschen durchwegs eine sozusagen normale Inkubation der ersten Kaninchenpassage. Es scheint mir wichtig, das an nebenstehenden Beispielen kurz zu zeigen.

Aber auch bei den durchschnittlichen Inkubationszeiten der menschlichen Wut besteht keine solche Beziehung. Die Inkubationen der ersten cerebralen



Kaninchenpassage sind auch in diesen Fällen meist wesentlich kürzer als die der menschlichen Erkrankung.

Diejenigen Fälle, bei denen in der ersten Kaninchenpassage ganz auffallend kurze Inkubationen (4—8 Tage) festgestellt wurden, stammen durchwegs von Menschen, die zwischen dem 31.—79. Tag nach der Verletzung erkrankten.

(Bei den Fällen menschlicher Wut, die nach auffallend kurzer Zeit erkrankten, besteht freilich eine scheinbar ziemlich weitgehende Übereinstimmung mit der Inkubation der ersten Kaninchenübertragung. Die Übereinstimmung ist aber nur dadurch bedingt, daß in diesen Fällen die Inkubationszeit beim Menschen derjenigen entspricht, die wir bei Übertragung aufs Kaninchen in der weitaus überwiegenden Zahl der Überimpfungen sehen.)

Zur Klärung dieser Nichtübereinstimmung findet man mit dem Versuche, sie auf quantitative Verhältnisse zurückzuführen, nicht sein Auslangen. Denn es ist ganz klar, daß bei schwersten und multiplen Verletzungen durch wutranke Tiere sehr reichlich Virus ins Gehirn kommt, auch wenn ein großer Teil der eingedrungenen Keime lokal abgekapselt und vernichtet, ein anderer durch die Blutgefäße fortgeführt und schließlich im Reticuloendothel unschädlich gemacht wird. Und trotzdem ist da häufig die Inkubationszeit wesentlich länger als in der ersten cerebralen Überimpfung. Ebenso wie bei der natürlichen Übertragung können, wie BUSSON zeigen konnte, bei der Speicheldrüsenüberimpfung sehr beträchtliche Inkubationsverlängerungen eintreten, die auch gegenüber sehr verdünnten Hirnemulsionen (bis an die Grenze der Dosis letalis minima) fortbestehen. Wir kommen bei Besprechung des Virus-fixe auf diese Frage noch eingehender zurück. Wir werden dort auch begründen, warum im Gegensatz zur Ansicht J. KOCHs diese Unterschiede nicht durch quantitative Verhältnisse erklärt werden können. Wir können aber bereits jetzt für das Straßenwutvirus feststellen, daß *Hirnvirus und Speichelvirus des gleichen Stammes sich mehrfach voneinander unterscheiden, z. B. durch die verschieden lange Inkubation.* (S. auch später bei Virulenz.)

Wir kehren jetzt zur Besprechung der Inkubationszeit der menschlichen Wuterkrankung zurück und wollen einige Bedingungen aufzählen, die sie zweifellos beeinflussen. Vor allem sind dies Sitz und Schwere des Bisses. Schwere und multiple Verletzungen haben eine wesentlich kürzere Inkubation als oberflächliche Excoriationen; die Erkrankung tritt früher ein, je näher die Bißstelle dem Gehirn liegt, je kürzer also der Weg ist, den das Virus zu wandern hat, um an die Stätte seiner Wirksamkeit zu gelangen. Auch Verletzungen besonders nervenreicher Stellen (Finger) führen verhältnismäßig rasch zum Krankheitsausbruch. Dementsprechend beträgt im Wiener Institut die mittlere Inkubation bei Kopf- und Gesichtsbissen 37 Tage (kürzeste 13, 2 × 15, 2 × 16 Tage, längste 84, 85, 118! Tage), bei Handbissen 79 Tage (kürzeste 4 × 26, 27, 28, längste 182, 264, 413! Tage); bei Bissen in die übrigen Teile der oberen Extremität 87 Tage (kürzeste 24, 33, 35, längste 140, 230, 362 Tage). Bei Bissen in die untere Extremität beträgt der Inkubationsdurchschnitt 101 Tage (frühester Krankheitsausbruch nach 28, 31, 37, spätester nach 193, 227, 278 Tagen). Die Bedeutung des Sitzes der Verletzung für die Inkubation ist durch die angeführten Durchschnittszahlen einwandfrei erwiesen.

Bei Kindern ist im allgemeinen die Inkubationszeit kürzer als bei Erwachsenen. BAUER findet als Durchschnittsinkubationen im Alter von 2—14 Jahren

57 Tage, bei 15—50 Jahren 77,5 Tage, von 51—78 Jahren 70 Tage (weitere statistische Angaben diesbezüglich bei KRAUS, GERLACH, SCHWEINBURG S. 139f.). Die verhältnismäßig kürzere Inkubation bei Kindern kann vielleicht zum Teil dadurch erklärt werden, daß bei ihnen der Weg von der Bißstelle ins Gehirn kürzer ist als bei Erwachsenen. Auch experimentell geht die Lyssa bei jungen Kaninchen früher an als bei älteren (BABES).

Weiters scheint hier auch die Art des beißenden Tieres eine Rolle zu spielen. Es ist bekannt, daß von Wölfen Gebissene mit besonders kurzer Inkubation erkranken; in Indien sind Schakalbisse aus dem gleichen Grunde sehr gefürchtet. Aus den diesbezüglichen Arbeiten geht mit aller Deutlichkeit hervor, daß bei diesen kurzen Inkubationszeiten die Schwere der Bißverletzung zwar gewiß in vielen Fällen mitbeteiligt ist, daß aber auch leichte Wolfs- und Schakalbisse eine auffallend kurze Inkubationszeit haben. Die große Statistik BAUERs aus der Zeit vor Einführung der Schutzimpfung ergibt als durchschnittliche Inkubationszeit bei Hundebissen  $73\frac{1}{2}$  Tage, bei Katzenbissen 80, bei Wolfsbissen 39 Tage! Man sieht ferner aus den Berichten der Institute in Rußland und auf dem Balkan, daß gerade bei den Fällen ganz besonders kurzer Inkubationen beim Menschen die Wolfsbisse in auffallend hoher Zahl beteiligt sind. Gleiches zeigen die indischen Berichte für die Schakalbisse.

Schließlich ist noch zu erwähnen, daß in älteren Zusammenstellungen behauptet wird, die Inkubationszeiten bei Menschen, die trotz Schutzimpfung erkranken, seien kürzer als die bei Ungeimpften (SZEKELYI, NITSCH). BABES u. a. behaupten freilich das Gegenteil. Wenn man aber, soweit dies nach den alten Statistiken möglich ist, die Inkubationszeiten nach Sitz und Schwere der Verletzung zu ordnen sucht, so ergibt sich kein deutlicher Unterschied der Inkubationszeiten bei Schutzgeimpften und Nichtschutzgeimpften; es wäre auch kaum vorstellbar, daß die in diesen Fällen vergeblich durchgeführte Schutzimpfung den Ausbruch der Erkrankung beschleunigen könnte, eher wäre das Gegenteil zu erwarten, aber auch das ist, wie gesagt, nicht der Fall. (Anders liegt die Sache im Tierversuch. Wir haben wiederholt gegenüber den Kontrolltieren verlängerte Inkubationszeiten gesehen, wenn wir verhältnismäßig schwach immunisierte Tiere nachträglich so stark infizierten, daß sie erkrankten.)

Trotz aller Momente, die hier für die ganz besonders langen Inkubationszeiten als begünstigend angeführt wurden, bereiten diese der Erklärung allergrößte Schwierigkeiten. Daß (nach BUSSON) das Speichelvirus unter Umständen andere Eigenschaften hat als das Hirnvirus (darunter sehr häufig beträchtlich längere Inkubation), kommt hier als Erklärung nicht in Betracht, weil doch die Mehrzahl der Erkrankten, deren Infektion ja ausnahmslos durch Speichelvirus erfolgt, eine wesentlich kürzere Inkubation hat. Im Tierexperiment ist die Inkubationszeit von der eingespritzten Menge weitgehend unabhängig. Es wurde bereits erwähnt, daß es ganz gleichgültig ist, ob man von einer noch wirksamen Emulsion  $\frac{1}{10}$  ccm oder 10 ccm einspritzt; die Inkubationszeit ist in beiden Fällen die gleiche. Nur die Verdünnung der injizierten Emulsion ist insofern von Bedeutung, als in der Nähe der Dosis letalis minima Inkubationsverlängerungen auftreten, die aber wieder von der eingespritzten Menge unabhängig sind. Wenn demgegenüber beim Biß die Schwere der Verletzung für die Zeit bis zum Ausbruch der Erkrankung doch von Bedeutung ist, und daran ist nicht zu zweifeln, so sollte das folgerichtig nichts mit der eingedrungenen Keimzahl zu tun haben.

Worauf aber dann die im allgemeinen sicherlich kürzere Inkubation schwerer Verletzungen gegenüber leichten beruht, ist völlig unklar.

Die abnorm langen Inkubationen bei nicht schutzgeimpften Menschen sind nur damit zu erklären, daß die rasch ins Zentralnervensystem eingedrungenen Keime dort lange Zeit wie unschädliche Saprophyten liegen und durch die vielleicht besonders stark ausgebildeten natürlichen Abwehrkräfte des Organismus zunächst an der Vermehrung gehindert werden. Bei einem Erlahmen dieser Abwehrkräfte kommt es dann doch einmal zur Vermehrung der Wutkeime und dann zur Giftproduktion, die den eigentlichen Krankheitsausbruch bedingt. Bei Schutzgeimpften könnte man auch daran denken, daß die gebildeten schützenden Antikörper nicht die Kraft haben, das Virus abzutöten, sondern ebenfalls nur seine Vermehrung hindern. Läßt dann die Antikörpererzeugung nach, so ist der Vorgang weiterhin genau der gleiche wie bei Nichtschutzgeimpften. Der frühere oder spätere Krankheitsausbruch ist wohl keine Eigenschaft des einzelnen Keimes (s. bei den experimentellen Inkubationszeiten), sondern wesentlich durch den Widerstand bedingt, den der Organismus der Vermehrung und Toxinproduktion entgegensetzt.

Gleiches muß auch für lange Inkubationen bei experimenteller *cerebraler* Straßenwutinfektion gelten. Da die cerebralen und subcutanen Inkubationen desselben Stammes immer die gleichen oder nur ganz unbedeutend verschieden sind, so kann die Wanderung im Nerven oder im Zentralnervensystem da keine wesentliche Rolle spielen. Diese Wanderung geht ja sehr schnell vor sich. Schon nach ganz kurzer Zeit schützt die Durchschneidung der zuführenden Nerven die Tiere nicht mehr vor Ausbruch der Erkrankung. Die Wanderung im Zentralnervensystem kann auch nicht von wesentlicher zeitlicher Bedeutung für die Inkubation sein, da ja bei Infektion an den Extremitäten sehr bald selbst Durchschneidung des Halsmarkes die Tiere nicht vor der Erkrankung schützen kann. Bei extracerebraler Infektion ist das Virus in ganz kurzer Zeit dorthin gewandert, wohin wir es bei cerebraler Infektion gebracht haben. Es ist klar, daß alles weitere Geschehen sich in beiden Fällen in gleicher Weise und in gleicher Zeit abspielen muß.

Daß lange Inkubation durch besonders geringe Vermehrungsgeschwindigkeit des betreffenden Virus bedingt sein könnte, ist wenig wahrscheinlich. Dagegen spricht folgendes: wenn wir einem Tier von einer noch wirksamen Verdünnung 1:10000000  $\frac{1}{2}$  ccm cerebral einspritzen und dann die Krankheit beispielsweise nach 7 Tagen ausbricht, so wird ein zweites Tier, dem wir in gleicher Weise  $\frac{1}{2}$  ccm einer Verdünnung 1:10 einspritzen, ebenfalls nach 7 Tagen erkranken, obwohl wir ihm annähernd 1000000mal soviel Keime eingespritzt haben als dem ersten. Wir haben im zweiten Falle dem Virus zumindest die Zeit erspart, die es braucht, um sich auf das Einmillionenfache der ursprünglichen Keimzahl zu vermehren. Trotzdem ist die Inkubation nicht kürzer geworden. Jedenfalls geht die Vermehrung der Keime im Gehirn zunächst sehr langsam vor sich. Starke Vermehrung erfordert auch Ausbreitung im Gehirn; aber dieses bleibt zunächst von nachweisbaren Keimmengen frei. Offenbar muß das Virus erst lokal in den Zellen einen Widerstand brechen, bevor es sich vermehren und ausbreiten kann.

Wichtiger scheint freilich der Durchdringungswiderstand, den das gesunde Gehirn dem Virus entgegensetzt. Gleichgültig ob wir mit 1:10 oder mit

1 : 10000000 infiziert haben, die von der Infektionsstelle entfernten Gehirnteile werden erst 4—8 Tage vor Krankheitsausbruch infektiös. Dieser Widerstand scheint verschiedenen Keimen gegenüber verschieden groß zu sein und dürfte bei der Inkubationsdauer eine wichtige Rolle spielen.

e) Über die experimentellen Inkubationszeiten der vom Hunde stammenden Straßenvira.

Die natürlichen Inkubationszeiten der Straßenvut bei Hunden und anderen Tieren kennen wir nur verhältnismäßig selten. Wenn gelegentlich der genaue Zeitpunkt des Bisses festgestellt werden kann (etwa beim Einbruch eines tollen Hundes in eine Rinderherde o. dgl.), so zeigt sich, daß die Inkubationszeiten sich ganz so verhalten wie beim Menschen. Die Durchschnittsinkubationen liegen zwischen 20 und 60 Tagen, es kommt gelegentlich zu sehr frühem oder sehr verzögertem Krankheitsausbruch. Auch hier sind im allgemeinen die Inkubationen abhängig von Sitz und Schwere der Verletzung sowie von den anderen Umständen, die wir bei der Inkubation der menschlichen Tollwut angeführt haben; aber auch hier gibt es nicht allzu selten Ausnahmen in dem früher erwähnten Sinne (leichte Verletzung — kurze Inkubation, schwere Verletzung — lange Inkubation).

Auch bei experimenteller Übertragung der Tierhirne liegen die Verhältnisse ähnlich wie bei der der Menschenhirne. Wir betrachten die letzten 100 NEGRI-positiven Tierhirne, die unserer Anstalt eingeschickt wurden. Die Gehirne stammen fast ausschließlich von Hunden, 6 von Katzen, 1 vom Rind, 1 vom Schwein. Wir finden in der ersten Kaninchenpassage eine Durchschnittsinkubation von  $15\frac{1}{2}$ ! Tagen; sie ist also wohl wesentlich kürzer als man früher allgemein geglaubt hat. Wir kommen aber zu einem noch merkwürdigeren Ergebnis, wenn wir aus unserer Zusammenstellung 5 Straßenvutvira mit einer Inkubation von 68, 62, 38, 37, 35 Tagen weglassen. Wir glauben, dazu berechtigt zu sein, weil es sich in allen diesen Fällen um stark verfaulte Gehirne handelte, die vor der Überimpfung erst carbolisiert werden mußten, und vor allem deshalb, weil jedesmal in der zweiten Hirnpassage die Inkubation sprunghaft auf 11—7 Tage herunterging und weiter so blieb. Es liegen also bei diesen wenigen sehr langen Inkubationszeiten der Hundehirne die Verhältnisse genau so wie wir es früher für die Menschenhirne besprochen haben. Die Gründe der Krankheitsverzögerung sind die gleichen: es handelt sich um Scheininkubationen, hervorgerufen durch schlecht brauchbares Ausgangsmaterial. Rechnen wir also diese 5 Fälle ab, so beträgt die Durchschnittsinkubation der 95 NEGRI-positiven Tierhirne nur *13,8 Tage!* Sie ist also kürzer als bei der Übertragung menschlicher Wut- hirne. Von den oben angeführten besonders langen Scheininkubationen abgesehen, sind Inkubationen von 12—27 Tagen die häufigsten, ein einziges Mal verstreichen 33 Tage bis zum Krankheitsausbruch. Dagegen finden sich schon in der ersten cerebralen Kaninchenpassage unter den 100 Straßenvira 1 mit 5 tg., 6 mit 6 tg., 9 mit 7 tg., 8 mit 8 tg., 5 mit 9 tg., 7 mit 10 tg. Inkubation; also 32% besonders kurzer Inkubationen. Rechnen wir aber, wozu wir zweifellos berechtigt sind, diejenigen Fälle hinzu, bei denen wegen ungünstigen Ausgangsmaterials die besonders lange Scheininkubation der ersten Kaninchenpassage in der zweiten auf auffallend kurze Zeiten heruntergeht, so erhalten wir folgende Zahlen. (Nur die sprunghaft heruntergehenden Inkubationen sind hier in die

Berechnung einbezogen, nicht diejenigen, wo durch Verkürzung der Inkubation um wenige Tage, in der zweiten Passage eine besonders kurze Inkubation erreicht wird). Die Inkubationszeiten sind dann:  $1 \times 5$  tg.,  $6 \times 6$  tg.,  $13 \times 7$  tg.,  $14 \times 8$  tg.,  $8 \times 9$  tg.,  $11 \times 10$  tg.; also 53% aller Straßenwutinkubationen liegen beim Hundevirus in der ersten (bzw. zweiten) Kaninchenpassage unter 11 Tagen. *Mehr als die Hälfte aller untersuchten Straßenvira hat eine Inkubation, die man bisher zu Unrecht als abnorm kurz bezeichnete, die der der Virus-fixe-Stämme also gleich ist oder nur ganz unbedeutend länger. Die bisher allgemein gültige Ansicht von der verhältnismäßig langen Inkubation der Straßenvira bedarf unbedingt einer Richtigstellung in diesem Sinne.* Ich muß hier freilich eine kleine Einschränkung machen. Die von uns auf ihre Inkubation untersuchten Straßenwutstämme sind fast durchwegs österreichischen Ursprungs. Es wäre ja ohne weiteres möglich, daß die Straßenvira anderer Länder häufig eine andere, längere Inkubation haben. Eingehende Untersuchungen darüber sind mir nicht bekannt geworden. Doch geht aus gelegentlichen Angaben der Institute in Rußland und auf dem Balkan hervor, daß auch dort kurze Inkubationen zumindest nicht selten sind.

f) Über die Eigenschaften verschiedener Virus-fixe-Stämme.

Aus rein praktischen Gründen wird es sich empfehlen, bei der Besprechung der Virus-fixe-Stämme, soweit uns darüber genauere Angaben zur Verfügung stehen, gleichzeitig mit der *Inkubation* auch *Virulenz* und *Haftfähigkeit* zu betrachten und dabei zu sehen, ob zwischen diesen drei Eigenschaften sich irgendwelche kausale Beziehungen feststellen lassen. Unter Haftfähigkeit verstehe ich dabei die Fähigkeit, von einem anderen Organ als dem Nervensystem aus Wut hervorzurufen. Dieser Begriff wurde von BUSSON in die Pathologie der Tollwut eingeführt und scheint mir, gesondert von der Virulenz betrachtet, sehr wichtig zum besseren Verständnis der vielen, so komplizierten Tollwutprobleme. Viel schwieriger ist seltsamerweise die Definition der Virulenz, obwohl es sich hier um einen Begriff handelt, der in der Bakteriologie und Immunitätsforschung täglich verwendet wird. Meiner Ansicht nach ist die Virulenz überhaupt nicht eindeutig zu definieren. Sicher ist nur, daß sie nicht bloß eine dem Keim (Bacterium, Virus usw.) anhaftende Eigenschaft ist, sondern auch vom Organismus (Mensch, Versuchstier) stark mitbestimmt wird, also irgendeine Art gegenseitiger Reaktion beispielsweise zwischen Virus und Versuchstier darstellt. Die Schwierigkeit wird dadurch noch beträchtlich vermehrt, daß die Begriffe pathogen und virulent fortwährend abwechselnd für die gleichen Eigenschaften verwendet werden, während sie doch grundsätzlich ganz Verschiedenes bedeuten. So ist zum Beispiel der Tollwuterreger für alle Säugetiere pathogen, für die Schildkröte apathogen, d. h. man ist imstande, bei jedem Säugetier Wut hervorzurufen, nicht aber bei der Schildkröte. Unser Virus-fixe-Stamm ist bei Kaninchen cerebral virulent, subcutan avirulent<sup>1</sup>. Bei Bakterien läßt sich die Virulenz so bestimmen, daß man bei optimaler Impfung (d. h. bei Impfung in dasjenige Gewebe, von dem aus der betreffende Keim am besten seine krankmachende Wirkung entfaltet), die kleinste Dosis feststellt, die eben noch

<sup>1</sup> Näheres über die sehr notwendige Unterscheidung der beiden Begriffe s. SCHWEINBURG: Wien. klin. Wschr. 1929 I, Nr 6.

imstande ist, die spezifische Veränderung hervorzurufen. Wenn das etwa *bei sonst vollständig gleichen Versuchsbedingungen* bei einem Stamm mit 1000 Keimen gelingt, beim zweiten aber mit 100 Keimen, so sagen wir, daß der zweite Keim 10mal virulenter ist als der erste. (Es bleibe hier dahingestellt, ob diese Definition vollständig richtig ist. Gewiß gehört zum Begriff Virulenz weit mehr als bloß die kleinste krankmachende Keimzahl; aber diese ist ein ziemlich gutes Maß für die Virulenz, wir haben jedenfalls derzeit kein besseres [STUART und KRIKORIAN].) Auf die Tollwut angewendet, ergeben sich hiebei gewisse Schwierigkeiten. Wir dürfen nie vergessen, daß wir bei der Lyssa den Erreger nicht in der Hand haben, da wir ja nicht imstande sind, ihn zu züchten. Wir arbeiten immer mit Hirn- oder sonstigen Organaufschwemmungen und haben keine Ahnung, wie viele Wutkeime in ihnen enthalten sind. Wir können also bei der Wut nicht wie bei züchtbaren Bakterien mit mathematisch genau bestimmbareren Erregermengen arbeiten; wir verwenden vielmehr bei vergleichenden Virulenzbestimmungen nur gleich dichte, bzw. gleich verdünnte Hirn- oder Organaufschwemmungen, von denen wir — wahrscheinlich mit Unrecht — annehmen, daß sie eine annähernd gleiche Anzahl Erreger in sich bergen. Wenn wir also bei der Tollwut und ebenso bei anderen noch nicht züchtbaren pathogenen Keimen vergleichende Virulenzbestimmungen machen wollen, so müssen vorher eine ganze Reihe von Versuchsbedingungen eingehalten werden, auf die bisher nicht immer entsprechend Wert gelegt wurde, obwohl sie eigentlich selbstverständlich sind. Zunächst läßt eine derart durchgeführte Virulenzbestimmung nur dann einen sicheren Schluß zu, wenn in zahlreichen Versuchen große und regelmäßige Unterschiede immer wieder gefunden werden. Das Material muß auf folgende Weise gewonnen werden: Gleichschwere, womöglich der gleichen Rasse angehörende Kaninchen müssen mit der gleichen Virusmenge cerebral geimpft werden; die Krankheitsdauer soll möglichst gleich lang sein. Nach dem Tode der Tiere ist das genau gleiche Gewicht des gleichen Hirnstückes zum eigentlichen Versuch zu verwenden, d. h. es muß durch cerebrale Injektion immer schwächerer Hirnverdünnungen für jeden Keim die Dosis letalis minima bestimmt werden. Aber auch bei Anwendung aller eben geschilderten Vorsichtsmaßregeln wird beim Vergleich zweier Stämme das Ergebnis nur mit großer Vorsicht zu verwerten sein, da wir ja über die Vermehrungsgeschwindigkeit des Wutvirus vor und während der Erkrankung nichts wissen, außer der einen Tatsache, daß in den letzten Tagen der Inkubation und während der Erkrankung eine starke Vermehrung der Erreger eintritt. Aber diese Vermehrung braucht bei zwei verschiedenen Stämmen, selbst bei gleicher Inkubation und Krankheitsdauer, keineswegs dieselbe zu sein; es ist ohne weiteres denkbar, daß beispielsweise bei 2tägiger Krankheitsdauer die Keimzahl sich in einem Falle auf das 100fache, im zweiten auf das 10000fache erhöht. Wohl aber läßt in *einem* Falle die Bestimmung der Dosis letalis minima verschiedener Hirnpartien desselben Tieres (und mit gewissen Einschränkungen auch ein Vergleich der tödlichen Minimaldosis verschiedener Organe) richtige Schlüsse auf die in den einzelnen Organen oder Organteilen vorhandene Keimzahl zu. Wenn ich etwa im vergleichenden Verdünnungsversuch die Dosis letalis minima der grauen Substanz 1 : 10000 finde (0,1 ccm cerebral eingespritzt) und die der weißen Substanz 1 : 1000, so darf ich sicherlich behaupten, daß in dem verarbeiteten Stückchen grauer Gehirns substanz 10mal -soviel Keime enthalten sind wie in dem der

weißen Substanz, aber nicht, wie wir es leider selbst in unserem Buche getan haben, daß die graue Substanz 10mal virulenter ist als die weiße (s. KRAUS, GERLACH, SCHWEINBURG, S. 46). Denn wir haben keinerlei Grund, anzunehmen, daß stärkere oder schwächere Virulenz verschiedener Wutstämme (die in vergleichenden Versuchen unter genauer Einhaltung der früher festgelegten Vorsichtsmaßregeln festgestellt wurde) durch größere oder geringere Keimzahl im gleichen Volumen hervorgerufen sei. Wir müssen vielmehr daran festhalten (und gerade die Verdünnungsversuche sprechen auch in diesem Sinne), daß die Virulenz eine spezifische Eigenschaft des einzelnen Stammes ist (abgesehen von der Reaktion des infizierten Organismus), ganz so wie wir bei Typhus- oder Diphtheriebacillen virulentere und weniger virulente Stämme kennen. *Die Virulenz hat mithin nichts mit der Zahl der im gleichen Hirnvolumen enthaltenen Keime zu tun.*

Wir werden also im folgenden die Virulenz der Virus-fixe- und Straßenwutstämme durch die Dosis letalis minima ausdrücken, wobei wir uns der dabei vorhandenen Fehlerquellen wohl bewußt sind.

Wir geben nun zunächst die Eigenschaften mehrerer Virus-fixe-Stämme wieder, die wir zum Teil selbst festgestellt haben; zum Teil stammen die Angaben von den Vorständen verschiedener PASTEUR-Institute, denen wir hier nochmals herzlichst danken möchten. Zur folgenden Tabelle (s. S. 22) werden wir erst später einige Bemerkungen hinzufügen.

Wenn wir diese leider sehr unvollständige Tabelle betrachten, so sehen wir auffallende Unterschiede zwischen den Impfvira der einzelnen Institute. Bei der cerebralen Inkubationszeit sind diese Differenzen allerdings nicht sehr groß. Sie betragen bei allen Virus-fixe-Stämmen, deren Inkubation uns bekannt ist, 3—7 Tage, mit der einzigen Ausnahme des Virus-fixe Rom. Zu diesem Stamm müssen wir freilich folgendes bemerken: PUNTONI überließ uns vor etwa 10 Jahren in liebenswürdiger Weise den römischen Stamm. Dieser hatte damals eine Inkubation von 6 Tagen, und es scheint, daß sie in Rom so geblieben ist. Bei uns wurde der Stamm nur alljährlich einmal überimpft (das Gehirn lag inzwischen in Glycerin-Kochsalz bei  $-8^{\circ}$  C). Nach der 3. Überimpfung, die noch eine 6tägige Inkubation aufwies, erfolgte in der 4. Passage plötzlich die Inkubationsverlängerung auf 15 Tage. Diese lange Inkubation hat der Stamm in unserem Institute dauernd bewahrt.

Aber schon in der Fähigkeit, bei subcutaner und intramuskulärer Infektion Wut hervorzurufen, finden wir große Unterschiede, und zwar auch bei solchen Vira, die vom ursprünglichen PASTEUR-Virus abstammen. Das Virus-fixe des Institutes in Tanger geht weder intramuskulär noch subcutan noch intraokulär an, ebensowenig das algerische; das Wiener macht intraokulär ganz regelmäßig Wut, nicht aber intramuskulär oder subcutan; das Berliner Virus-fixe, das aus Wien stammt, ruft intramuskulär die Erkrankung regelmäßig hervor, niemals subcutan usw. Es hat also das ursprüngliche PASTEUR-Virus in den einzelnen Instituten, in denen es seit Jahrzehnten fortgezüchtet wird, seine Haftfähigkeit in sehr verschiedener Weise bewahrt, bzw. geändert. Ganz ähnliches findet man bei Betrachtung der cerebralen Dosis letalis minima, die zwischen 1 : 300 (Rom) und 1 : 300000 (Riga) schwankt. Soweit die spärlichen Angaben es zulassen, ist aus der Tabelle zu ersehen, daß zwischen der Virulenz (gemessen an der cerebralen Dosis letalis minima), der Haftfähigkeit und der Inkubation der von

Virus-fixe	Stammt aus	Passagezahl	Dosis letalis minima cerebralis	Cerebrale Inkubation bei Kaninchen	Haftfähigkeit bei Kaninchen und Meerschweinchen		Untersuchender Autor
					inframuskulär	subcutan	
Wien . . . . .	Paris	unbekannt	1:500	6 Tage, früher 7 Tage	Ø	Ø	selbst
Krakau . . . . .	Krakau	"	1:2000	4 Tage	immer, 7 Tage	Ø	"
Breslau . . . . .	Paris über Wien-Berlin	"	1:7000	4 Tage	immer, 7 Tage	Ø	"
Rom . . . . .	Paris	"	1:300	15 Tage, früher 6 Tage	Ø	Ø	"
Berlin . . . . .	Paris über Wien	2700	1:4000	4 Tage	immer, 6 Tage	Ø	"
Marokko . . . . .	Paris über Madrid	unbekannt	?	5 Tage	?	?	RÄMMLINGER
Bern . . . . .	Paris über Lille	"	?	6 Tage	Ø	Ø	HALLAUER
Lissabon . . . . .	Paris, über Madrid	"	?	6 Tage	Ø	Ø	BETTENCOURT
Budapest . . . . .	Budapest	"	?	3—4 Tage	75%	15%	AJTÓS
Novi-Sad . . . . .	Budapest über Agram	1603	1:300000	?	Ø	Ø	NICOLIĆ
Riga . . . . .	Paris über Leningrad	unbekannt	1:200000	5—6 Tage	Ø	Ø	KAKTINE
Leningrad . . . . .	Paris	"	?	4 Tage	?	?	SOLLAZZO
Mailand . . . . .	Paris	"	?	7—8 Tage	?	?	NOVI
Bologna . . . . .	Paris	1574	?	3—4 Tage, früher 7—8 Tage	Ø	Ø	LÉPINE
Paris . . . . .	Paris	unbekannt	?	6 Tage	Ø	Ø	VIRGA
Palermo . . . . .	Paris	"	?	5—6 Tage	37,5%, 12 bis 18 Tage	Ø	BURNET
Tunis . . . . .	Paris	"	?	4 1/2—5 Tage	Ø	Ø	KAKTINE
Astrachan . . . . .	Paris über Leningrad	"	1:1000	?	?	?	"
Irkutsk . . . . .	Paris über Leningrad	"	1:6000	?	?	?	FERMI
Sassari . . . . .	Paris	"	1:500	4 Tage	immer	immer	PALAWANDOW
Odessa . . . . .	Sassari	"	1:8000	?	immer	immer	SSURAN
Moskau . . . . .	Paris	1889	1:1000	4 Tage	?	?	Tollwut-
Bagdad . . . . .	Paris	unbekannt	?	4 Tage	?	?	konferenz
Sarajevo . . . . .	Paris	"	?	3 Tage	?	?	PRAUSNITZ
Novotschenkesk . . . . .	Paris	"	?	2—3 Tage	?	?	TSCHESSCHKOV
Leningrad . . . . .	Paris	"	?	4—5 Tage	hie und da	Ø	ZAWITKISS
Kiew . . . . .	Paris	"	?	5 Tage	?	?	"
Warschau . . . . .	Paris	"	?	5 Tage	Ø	Ø	"
Warschau . . . . .	Warschau	"	?	4—5 Tage	Ø	Ø	GLOWACKI



*Kaninchen zu Kaninchen cerebral fortgeimpften Virus-fixe-Stämme keinerlei kausale Beziehungen bestehen.* Es gibt Vira mit geringer Virulenz und fehlender subcutaner und intramuskulärer Haftfähigkeit (Wien) und gleichvirulente, die subcutan und intramuskulär angehen (SASSARI). Dem hochvirulenten Virus-fixe Riga (d. l. m. 1 : 300000) fehlt die Fähigkeit, subcutan und intramuskulär zu haften, während das ganz wesentlich schwächere Virus-fixe Berlin, intramuskulär eingebracht, Wut hervorruft. Die Inkubation bei cerebraler Impfung schwankt nur zwischen 3 und 7 Tagen, wobei z. B. Riga (d. l. m. 1 : 300000) und Wien (d. l. m. 1 : 500) die gleiche Inkubationsdauer haben. *Es scheint also sicher zu sein, daß die so häufig angenommene Beziehung: Hohe Virulenz — vorhandene intramuskuläre und subcutane Haftfähigkeit — kurze Inkubation für die Virus-fixe-Stämme bei fortlaufenden cerebralen Kaninchen-Passagen nicht besteht.*

Aus der Tabelle geht aber noch etwas anderes, wie mir scheint, sehr wichtiges hervor. Das angeblich in seinen Eigenschaften fixierte Virus-fixe hat sich bei seiner Fortzucht in den einzelnen Instituten sehr wesentlich geändert; Virulenz, Inkubation, Haftfähigkeit sind (allerdings im Laufe vieler Jahre und, soweit ich dies feststellen konnte, sehr allmählich) andere geworden (KARTINE, AUJESZKY und KERBLER u. a.). Ganz besonders ist aber hervorzuheben, daß sich selbst jetzt noch die Virulenz der einzelnen Virus-fixe-Stämme ändert, wenn sie von einem Institut in ein anderes geschickt und dort in zuverlässiger Weise geprüft werden. So hat unser Virus-fixe in Wien, wie bereits erwähnt, eine Dosis letalis minima von 1 : 500 (0,1 ccm cerebral), bei REMLINGER in Tanger 1 : 50000!!! Das Virus-fixe Petersburg (d. l. m. 1 : 200000) hat, nach Riga geschickt, dort eine d. l. m. von 1 : 300000, dagegen in Astrachan eine von 1 : 1000, in Irkutsk 1 : 6000 (KARTINE). GERLACH und SCHWEINBURG haben bereits in einer früheren Arbeit auf diese sehr bemerkenswerten Unterschiede hingewiesen.

Aber auch mit der Haftfähigkeit steht es ähnlich. Nach einer freundlichen persönlichen Mitteilung Direktor VIRGAS macht das Virus-fixe Palermo dort bei subcutaner Infektion niemals Wut. FERMI, der das gleiche Virus in Sassari untersuchte, findet, daß 100% der subcutan infizierten Tiere (Muriden) an Wut erkranken.

Daß die Sassaristämme subcutan angehen, ist allgemein anerkannt und sicher. FERMI hat uns auf unsere Bitte in liebenswürdigster Weise wiederholt die Sassari-stämme (die er noch unmittelbar vorher auf ihr subcutanes Angehen mit Erfolg geprüft hatte) geschickt; wir waren niemals imstande, mit ihnen subcutan Wut hervorzurufen, nicht einmal bei Muriden, für die nach FERMI die subcutane Haftfähigkeit des Virus Sassari besonders ausgeprägt sein soll. Solche Unterschiede würden sich noch in großer Zahl anführen lassen; ich glaube jedoch, mit diesen wenigen Beispielen zur Genüge gezeigt zu haben, *daß die gleichen Virus-fixe-Stämme an verschiedenen Orten verschiedene Virulenz und veränderte Haftfähigkeit aufweisen können.* Es ist selbstverständlich, daß hier technische Fehler der Konservierung und der Impfung keine wie immer geartete Rolle spielen können. Es wäre dagegen nicht ausgeschlossen, daß klimatische Momente (Luftdruck, Luftfeuchtigkeit usw.) dabei von Einfluß sind. Es müssen aber doch noch andere Gründe mit im Spiele sein, von denen wir überhaupt nichts wissen.

Selbst im gleichen Institut ist die Virulenz des eigenen Virus-fixe-Stammes auch bei andauernder cerebraler Kaninchenpassage wohl meistens, aber doch nicht immer die gleiche. In den zahlreichen Virulenzprüfungen, die wir im Laufe der Jahre regelmäßig mit unserem Virus-fixe machen, ist die Dosis letalis minima cerebialis fast immer 1 : 500, aber hie und da steigt sie bei genau gleicher Inkubation, gleicher Krankheitsdauer und gleichem klinischem Bild auf 1 : 2000, ja einmal auf 1 : 4000. Es scheint sich da freilich nicht um wirkliche Virulenzsteigerungen, sondern um stärkere Vermehrungsgeschwindigkeit zu handeln, also um größere Keimzahl im gleichen Volumen; denn bei Weiterimpfung tritt jedesmal die ursprüngliche Dosis letalis minima sofort wieder auf. Ähnlich verhält sich gelegentlich die Haftfähigkeit. Wenn ich früher gesagt habe, daß unser Virus-fixe subcutan nie angeht, so bedarf dies einer kleinen Richtigstellung. Wir impfen von jedem Virus-fixe-Kaninchen, dessen Gehirn zur Schutzimpfung verwendet werden soll, ein Meerschweinchen subcutan (0,5 ccm unter die Haut des Rückens). Sehr selten kommt es vor, daß ein solches Tier an sicherer Wut erkrankt, wobei die Inkubation meist 8—10 Tage beträgt, hie und da bis zu 20 Tagen verlängert ist. Oft erkrankten durch viele Monate keine derart subcutan infizierten Meerschweinchen, dann wieder einige in ziemlich kurzen Abständen, aber bisher noch nie solche, die von 2 aufeinanderfolgenden Kaninchenpassagen geimpft waren. Bei der Hirnübertragung solcher nach subcutaner Infektion verstorbenen Meerschweinchen erkrankten cerebral geimpfte Tiere nach der normalen Inkubationszeit und mit der gewöhnlichen Krankheitsdauer. Es ist aber sehr interessant, daß es niemals gelungen ist, dieses ausnahmsweise subcutan haftende Virus-fixe durch weitere subcutane Meerschweinchenimpfung erfolgreich zu übertragen. *Die ganz plötzlich und ganz unerwartet aufgetretene subcutane Haftfähigkeit ist keine neu erworbene Eigenschaft des Virus-fixe; sie läßt sich niemals durch weitere Übertragung sozusagen fortzuchten; sie ist in der nächsten Passage bereits wieder erloschen.*

Wenn wir nun die Dosis letalis minima unseres Virus-fixe bei einem solchen nach subcutaner Infektion an Wut verstorbenen Meerschweinchen feststellen, so ist sie genau so 1 : 500 wie bei cerebral geimpften Tieren. Einmal wurde bei einem Virus-fixe-Kaninchen die d. l. m. wie gewöhnlich mit 1 : 500 ermittelt; trotzdem ist das subcutan überimpfte Meerschweinchen an Tollwut erkrankt. *Es ist also die plötzlich aufgetretene und sofort wieder verschwundene Haftfähigkeit bestimmt nicht auf eine Virulenzsteigerung zurückzuführen.*

Die von PASTEUR als unveränderlich angenommene Virulenz des Virus-fixe bei cerebraler Infektion ändert sich aber nicht nur aus seltenen und unbekanntem Gründen. Es gelingt vielmehr auch, sie bewußt durch biologische Eingriffe auf ein Vielfaches ihres Anfangswertes zu erhöhen. SCHWEINBURG konnte als erster zeigen, daß man imstande ist, durch schnell aufeinanderfolgende cerebrale Meerschweinchenpassagen die Virulenz sehr stark zu steigern. Wenn dann ein bestimmter Virulenzgrad erreicht ist, tritt zunächst die intramuskuläre Haftfähigkeit für Meerschweinchen und Kaninchen, bei weiterer Virulenzzunahme auch die subcutane Haftfähigkeit, zuerst für das Meerschweinchen, später für das Kaninchen auf. Diese Versuche, die mir für die *gesetzmäßigen* Virulenzsteigerungen des Virus-fixe von großer Wichtigkeit zu sein scheinen, sind, obwohl 1928 veröffentlicht, nicht allgemein bekannt. Ich führe daher aus dieser Arbeit eine Tabelle an.

## Virus-fixe Wien.

Zahl der Meerschweinchenpassagen	Dosis letalis minima	Haftfähigkeit
1	zwischen 1:500 und 1:700	Kan. u. { intramusk. } Ø M. S. { subcutan } Ø
4	zwischen 1:700 und 1:1000	desgl.
9	über 1:5000	„
11	zwischen 1:10000 und 1:15000	Kan. und M. S. „ <i>intramusk. Lyssa!</i> Kan. und M. S. subcutan Ø
14	zwischen 1:15000 und 1:20000	desgl.
17	über 1:30000	Kan. <i>intramusk. Lyssa</i> , subcutan Ø M. S. <i>intramusk.</i> und <i>subcutan Lyssa!</i>
19	zwischen 1:40000 und 1:50000	desgl.
20	zwischen 1:60000 und 1:70000	„
22	über 1:80000	„
25	zwischen 1:80000 und 1:90000	Kan. <i>intramusk.</i> und <i>subcutan Lyssa!</i> M. S. <i>intramusk.</i> und <i>subcutan Lyssa!</i>

Diese Versuche wurden mit mehreren Virus-fixe-Stämmen so oft angestellt, daß man mit Gewißheit sagen kann, daß sie sich mit jedem Virus-fixe-Stamm in grundsätzlich gleicher Weise wiederholen lassen. *Die ganz enorme Steigerung der Dosis letalis minima cerebralis durch andauernde Hirnpassage bei Meerschweinchen, das Auftreten zunächst der intramuskulären, bei weiterer Steigerung auch der subcutanen Haftfähigkeit ist allen von uns untersuchten Virus-fixe-Stämmen eigen. Dabei ist hervorzuheben, daß bei dieser Steigerung, die fast bis auf das 200fache der Anfangsvirulenz gehen kann, Inkubation, Krankheitsdauer und klinisches Bild immer die gleichen bleiben; sie ändern sich nicht, gleichgültig ob wir cerebral 0,1 ccm des entsprechenden Stückchens medulla oblongata von der 1. Passage (d. l. m. 1: 500) oder von der 25. Passage (d. l. m. 1: 90000) einspritzen.* Es ist ferner interessant, daß alle untersuchten Virus-fixe-Stämme, obwohl sie beim Kaninchen eine recht verschiedene Dosis letalis minima haben, sich durch die Meerschweinchenpassagen auf annähernd die gleiche Dosis letalis minima bringen lassen. In allen unseren Versuchen lag die erreichbare noch angehende Höchstverdünnung zwischen 1: 80000 und 1: 90000. Bei weiteren Passagen bleibt die Dosis letalis minima unverändert. Die durch die zahlreichen Meerschweinchenpassagen erworbenen neuen Eigenschaften der Virus-fixe-Stämme bleiben zunächst weiter erhalten, bei Meerschweinchenüberimpfungen anscheinend unbegrenzt. Wenn man die so veränderten Stämme auf das Kaninchen cerebral rückimpft, geht nach einigen Passagen die erworbene Haftfähigkeit wieder verloren und die sog. Virulenz allmählich wieder herunter; wahrscheinlich gewinnt jedes veränderte Virus-fixe bei andauernder Hirn-zu-Hirn-Überimpfung am Kaninchen seine ursprünglichen Eigenschaften wieder. (Wir konnten wegen Mangels an Kaninchen diese Versuche, die sehr viele Tiere erfordert hätten, nicht bis zu Ende durchführen.) Infolgedessen kann man wohl sicher sein, daß es sich in diesem Falle um eine echte Virulenzsteigerung, d. h. um eine in diesem Sinne geänderte Eigenschaft des einzelnen Keimes handelt, und nicht um eine stärkere Keimvermehrung. Denn in letzterem Falle müßte bei konzentrierter cerebraler Weiterimpfung die Dosis letalis minima sogleich wieder die ursprüngliche werden, was nicht der Fall ist.

Ganz anders liegen die Verhältnisse, wenn man bei gleichartig infizierten Tieren die Dosis letalis minima zu verschiedener Zeit feststellt. Wenn man

10 Meerschweinchen mit einem Wutvirus bekannter Inkubation konzentriert cerebral impft und etwa vom 4. Tage vor dem erwarteten Krankheitsausbruch an täglich ein Tier tötet und immer die Dosis letalis minima des gleichen Stückchens Medulla oblongata bestimmt, so findet man beispielsweise folgendes: 4 Tage vor Krankheitsausbruch d. l. m. 1 : 1000, am nächsten Tage etwa 1 : 2000, dann 1 : 3000, 1 : 4000, bei Krankheitsausbruch 1 : 6000, am nächsten Tage 1 : 8000, vor dem Tode 1 : 15000. Das ist natürlich Keimvermehrung und nicht etwa Virulenzsteigerung des einzelnen Keimes. Wenn man nämlich von denjenigen Tieren, die nach Impfung mit der jedesmaligen Dosis letalis minima erkranken, konzentriert cerebral auf neue Meerschweinchen überimpft und wartet bis diese sterben, so ist die Dosis letalis minima bei allen derart überimpften Tieren jetzt die gleiche und zwar 1 : 15000. Daraus geht klar hervor, daß in derartigen Versuchen sich nur die Keimzahl ändert, d. h. vermehrt, daß aber die Virulenz des einzelnen Keimes unverändert bleibt.

Die angeführten Versuche zeigen also, daß sich bei den Virus-fixe-Stämmen durch fortlaufende cerebrale Meerschweinchenpassage eine echte Virulenzsteigerung erzielen läßt. Sie zeigen aber weiters auch, daß unter derartigen Versuchsbedingungen zwischen Virulenz und Haftfähigkeit doch ein gewisser kausaler Zusammenhang besteht, nicht aber zwischen Keimzahl und Haftfähigkeit. Wenn letzteres der Fall wäre, müßte man durch Steigerung der eingespritzten Menge sonst nicht haftende Stämme subcutan oder intramuskulär zum Angehen bringen können, was bekanntlich nicht gelingt. Wenn die Virulenz entsprechend stark gesteigert wird, tritt die verlorengegangene intramuskuläre, später auch die subcutane Haftfähigkeit wieder auf. Rein theoretisch könnte diese wiedererworbene Haftfähigkeit allerdings darauf beruhen, daß die Vermehrung des Virus in der Volumseinheit zu groß ist, als daß man sie durch Erhöhung der eingespritzten Menge nachahmen könnte. Träte die subcutane Haftfähigkeit erst auf, wenn die Dosis letalis minima statt wie ursprünglich 1 : 500—1 : 30000 beträgt, also 600mal so niedrig, so müßte man, um dies durch Erhöhung der eingespritzten Menge zu ersetzen, statt wie gewöhnlich  $\frac{1}{2}$  ccm bis 300 ccm subcutan injizieren, was natürlich ganz ausgeschlossen ist. Doch glaube ich nicht, daß dieser Erklärungsversuch zu Recht besteht, weil eben die erhöhte Virulenz und die wiedererworbene Haftfähigkeit in weiteren Meerschweinchenpassagen erhalten bleiben. Es muß sich meiner Ansicht nach um eine echte Virulenzsteigerung handeln, die die wiedererworbene Haftfähigkeit bedingt.

*Es gelingt also durch die bloße Änderung des Versuchstieres, die Eigenschaften des Virus-fixe in bezug auf Virulenz und Haftfähigkeit weitgehend und, falls wir das Virus weiterhin auf Meerschweinchen halten, auch dauernd zu ändern.*

BUSSON konnte später zeigen, daß genau die gleiche Änderung des Virus-fixe sogar bei Überimpfung von Kaninchen zu Kaninchen ganz regelmäßig zustande kommt, wenn man nicht konzentrierte Hirnaufschwemmungen einspritzt, sondern solche, die an der Grenze der jeweiligen Dosis letalis minima liegen. BUSSON glaubte, daß diese anscheinende Virulenzsteigerung und die neuerworbene Haftfähigkeit ihren Grund darin hätten, daß wir dem Virus durch Überimpfung kleinster Mengen einen verstärkten Vermehrungsimpuls erteilen, daß also die verhältnismäßig spärlichen überimpften Keime sozusagen gezwungen sind, sich sehr rasch zu vermehren und dabei über das Ziel hinausschießen. Er glaubte also, daß vorwiegend quantitative Änderungen die Ursache der Wandlung des

Virus-fixe unter den gegebenen Versuchsbedingungen seien. Wir müssen hier offen lassen, ob es sich bei dieser weitgehenden Änderung der Eigenschaften des Virus-fixe in derartigen Kaninchenversuchen um eine echte Virulenzsteigerung oder nur um eine vorgetäuschte handelt, vorgetäuscht dadurch, daß in der gleichen Volumseinheit tatsächlich viel mehr Keime enthalten sind als anfänglich.

Um Wiederholungen zu vermeiden, möchte ich hier gleich erwähnen, daß die Straßenvira sich in cerebralen Meerschweinchenpassagen grundsätzlich genau so verhalten; es geht nämlich die Dosis letalis minima sehr rasch und auf ähnliche Werte hinauf wie bei den Virus-fixe-Stämmen. Die subcutane und intramuskuläre Haftfähigkeit besteht allerdings bei ihnen von Anfang an und bleibt in einer derartigen Versuchsreihe unverändert erhalten. Die Inkubation derjenigen Straßenvira, die von Anfang an eine kurze Inkubationszeit haben, verkürzt sich während der Meerschweinchenpassagen nicht; wohl aber die der Straßenvirusstämme mit ursprünglich längerer Inkubation. Hierdurch wird ein Zusammenhang zwischen der Verringerung der Dosis letalis minima und der Verkürzung der Inkubationszeit vorgetäuscht, der tatsächlich nicht besteht.

Wir wollen jetzt noch kurz zwei Eigenschaften der Virus-fixe-Stämme betrachten, die sie angeblich grundsätzlich von den Straßenvirusstämmen unterscheiden: das Unvermögen, beim Versuchstier rasende Wut hervorzurufen und der nie gelungene Nachweis von NEGRI-Körpern bei der Virus-fixe-Infektion.

Zum ersten Punkte wäre folgendes zu sagen: Zunächst kommt hier als Versuchstier nur das Meerschweinchen (bzw. der Hund und die Ratte), nicht aber das Kaninchen in Betracht, da ja Straßenvirusinfektion bei letzterem fast ausnahmslos das Bild der stillen Wut hervorruft. Nach unseren sehr ausgedehnten Versuchen und Erfahrungen glauben wir einwandfrei feststellen zu können, daß wir mit Virus-fixe bei Meerschweinchen durch konzentrierte cerebrale Übertragung niemals rasende Wut hervorrufen können. Die Sache ändert sich aber, wenn man nicht konzentrierte, sondern sehr kleine Dosen cerebral oder anders überimpft. SCHWEINBURG konnte zeigen, daß bei intravenöser Injektion von Virus-fixe-Emulsionen, bei der nach seinen Untersuchungen der größte Teil des Virus in der Lunge zurückgehalten wird, gelegentlich dann rasende Wut entsteht, wenn die gewählte Dosis sehr klein war, aber doch genügend groß, um die Erkrankung hervorzurufen. Dafür kurz einige Beispiele:

Virus	Injizierte Menge	Ergebnis
Virus-fixe PASTEUR von Kaninchen, Passage 1578 . . . . .	3 ccm	Stille Wut nach 11 Tagen.
	1 ccm	Rasende Wut nach 15 Tagen.
Desgl., Passage 1584 . . . . .	3 ccm	Stille Wut nach 10 Tagen.
	1 ccm	Rasende Wut nach 7 Tagen, 9 Tage krank, Übertragung Hirn zu Hirn stille Wut nach 7 Tagen.
Virus-fixe Breslau vom Kaninchen	3 ccm	Stille Wut nach 5 Tagen.
	1 ccm	Rasende Wut nach 6 Tagen.
Virus-fixe Breslau von intravenösem Meerschweinchen . . . . .	3 ccm	Stille Wut nach 5 Tagen.
	1 ccm	Rasende Wut nach 6 Tagen.

In den meisten Fällen intravenöser Infektion kommt es freilich bei jeder Dosierung zum Bilde der stillen Wut.

Ähnliches gilt von der cerebralen (bzw. intramuskulären) Übertragung von Aufschwemmungen parenchymatöser Organe an Virus-fixe-Wut verstorbener Versuchstiere. Diese Organe enthalten nur selten das Virus-fixe in nachweisbaren Mengen. Daraus dürfen wir schließen, daß auch in den nicht häufigen Fällen, in denen der Übertragungsversuch positiv ausfällt, nicht sehr viel Virus mit der Organemulsion überimpft wird, ähnlich wie bei der intravenösen Injektion. Der Unterschied der beiden Versuche liegt nur darin, daß bei der intravenösen Infektion zwar sehr virusreiches Material eingespritzt wird, das aber zum allergrößten Teil zurückgehalten wird, während wir bei der Organübertragung ursprünglich virusarmes Material überimpfen. SCHWEINBURG konnte zeigen, daß auch bei diesen Organübertragungen hie und da rasende Wut entsteht. Beispielsweise:

Die Überimpfung der Nebenniere des an Wut verstorbenen Kaninchens (Virus-fixe Krakau, Passage 215 intramuskulär) ergibt rasende Wut nach 121 Tagen; oder die Übertragung des Ischiadicus eines mit Virus-fixe Breslau infizierten Meerschweinchens ebenfalls rasende Wut nach 74 Tagen. Die so stark verlängerten Inkubationszeiten zeigen, daß die überimpften Virusmengen in der Nähe der Dosis letalis minima liegen. Weiters zeigen Meerschweinchen häufig zwar nicht das typische Bild der rasenden Wut, aber doch Erregungszustände und starke Krämpfe, wenn sie mit dem durch fortdauernde cerebrale Meerschweinchenpassagen hochvirulent gemachten Virus-fixe geimpft werden (SCHWEINBURG).

Schließlich müssen hier noch die Versuche BUSSONs mit Virus-fixe-Speicheldrüsenvirus besprochen werden. Daß der Speichel reichlich Wutvirus enthalten muß, ist ja von vorneherein klar, da er ja die natürliche Übertragung der Wut bewerkstelligt. Die experimentelle Übertragung des Speichels wutkranker Menschen und Tiere hat ziemlich häufig, die der Glandula submaxillaris fast immer Wut hervorgerufen. Bei Überimpfung der Speicheldrüsen von an Virus-fixe-Wut erkrankten Tieren ändert sich die Inkubation des übertragenen Virus-fixe-Stammes meist sogleich grundlegend. Sie beträgt nach BUSSON 5 Tage bis 5 Monate; auch da gehen cerebrale und intramuskuläre Inkubationszeiten vollständig parallel (die Versuche wurden mit dem intramuskulär angehenden Virus-fixe Krakau durchgeführt). Die subcutane Haftfähigkeit stellt sich nach etwa 7 fortlaufenden Drüsenpassagen ein. Folgende Tatsache scheint mir besonders wichtig: die Gehirnübertragung solcher nach Speicheldrüsenimpfung erkrankter Tiere gibt sehr häufig auch dann abnorm lange Inkubationen (100 Tage und darüber), wenn Krankheitsdauer und klinisches Bild die gewohnten waren.

Wenn BUSSON nun von Hirn zu Hirn weiterimpfte, so stellte sich teilweise die ursprüngliche Inkubation wieder her, zum anderen Teile aber blieb die Inkubation eine lange, es kam allmählich zum Bilde der konsumptiven Wut, die Passagen rissen schließlich ab. Die Drüsenübertragungen dieser Tiere machten aber bald mit normaler, bald mit stark verlängerter Inkubation das gewöhnliche Bild der stillen Wut. Wir hatten da oft den Eindruck, daß das Speichelvirus um vieles infektiöser sei als das Hirnvirus des gleichen Tieres; besonders deshalb, weil es einige Male vorkam, daß wir nur mehr von den Drüsen, nicht aber vom Gehirn (medulla) erfolgreich weiterimpfen konnten. BUSSON zog die Möglichkeit in Betracht, daß sich durch die andauernde Drüsenimpfung eine neue Organotropie (Drüsenorganotropie) entwickelt haben könnte. Ich

teile diese Ansicht nicht, weil ja nicht von Drüse zu Drüse, sondern stets von der Drüse ins Gehirn (bzw. subcutan oder intramuskulär) geimpft wurde. Bei diesen mit Speicheldrüsenmaterial geimpften Tieren war häufig besonders langsamer, oft zunächst uncharakteristischer Krankheitsverlauf, hie und da auch Auftreten von Erregungszuständen festzustellen. Einige Male wurde das sonst seltene Bild der remittierenden Wut beobachtet. Die lange Inkubation und der öfters verlängerte Krankheitsverlauf sprechen nach BUSSON nicht für eine Abschwächung des Virus, sondern nur für dessen geringere Toxizität. Das Drüsenvirus zeigt nach BUSSON einen gewissen Rückschlag zum Straßenvirus (lange Inkubation, subcutane Haftfähigkeit, Erregungszustände usw.). Vor allem aber scheine die beim Virus-fixe besonders ausgebildete Toxizität nur bei Hirn-zu-Hirn-Passagen zu bestehen; beim Drüsenvirus sei diese abgeschwächt, die Infektiosität dagegen gesteigert; dadurch nähere es sich ebenfalls dem Straßenvirus.

Beim Kaninchen tritt nach BUSSON bei andauernden konzentrierten Hirnüberimpfungen deshalb keine Virulenzsteigerung auf, weil der auf Organspezifität und Toxizität hochgezüchtete Stamm keinen Impuls zur Steigerung der Virulenz erhält, sondern sehr rasch in der Lage ist, Toxin zu produzieren. Dagegen gebe die Überimpfung von Grenzdosen einen starken Antrieb zur Vermehrung und damit zur Steigerung der Virulenz. Die Inkubation werde dabei nicht geändert, weil der Zeitraum bis zum Einsetzen starker Toxinproduktion unabhängig sei von der ursprünglich eingepflichten Menge. Der Krankheits-eintritt sei ausschließlich vom Einsetzen genügend starker Toxinproduktion abhängig, und deshalb bleibe die Inkubation auch bei stärkster Virulenzsteigerung stets die gleiche wie ursprünglich. Das Drüsenvirus sei aber nicht mehr im gleichen Sinne ein Virus-fixe wie das des Gehirns, es sei vielmehr eine umschlagbereite Zwischenform, die in mancher Beziehung dem vorwiegend infektiösen Straßenvirus angenähert sei. (Näheres muß im Original nachgelesen werden.) *Es ist also das im Speichel enthaltene Virus-fixe dem Hirnvirus gegenüber stark verändert.*

Zur Frage Virus-fixe und NEGRI-Körper können wir uns hier kurz fassen. Ich verweise diesbezüglich auf das später im Abschnitt NEGRI-Körper zu sagende. Zunächst sei daran erinnert, daß es nicht allzuseiten Straßenvirusstämme gibt, bei denen es trotz genauester Untersuchung verschiedenster Gehirnpartien mit allen möglichen Färbungen nicht gelingt, NEGRI-Körper zu finden. Ja, auch die KOCHSchen Granula und die staubförmigen Granulationen (BABES) können hie und da fehlen. Das war schon NEGRI selbst und allen älteren Untersuchern bekannt. Demgemäß konnte die Differentialdiagnose zwischen Straßenvirus und Virus-fixe nur beim Vorhandensein von NEGRI-Körpern im Sinne der Straßenvirus gestellt werden. Das Fehlen von NEGRI-Körperchen ließ dagegen niemals eine sichere Diagnose auf Virus-fixe-Wut zu. Daß aber bei der Virus-fixe-Infektion NEGRI-Körper immer fehlen, galt bis 1927 als feststehend. In diesem Jahre erschien eine ganz kurze Mitteilung PEREIRA DA SILVAS, daß es ihm wiederholt gelungen sei, bei Virus-fixe-Wut der Kaninchen kleine, aber sichere NEGRI-Körper nachzuweisen. PROCA und JONNESCO beschrieben später einen Virus-fixe-Stamm, der immer NEGRI-Körper macht; letzterer fand beim Igel nach Virus-fixe-Infektion regelmäßig NEGRI-Körper; LÉPINE und SAUTTER fanden sie immer beim Virus-fixe Sassari; LEVADITI und SCHOEN beim Virus-

fixe Tunis; PALAWANDOW, SEREBRENNAJA und PUGATSCH fanden bei Virus-fixe-Kaninchen keine NEGRI-Körper, wohl aber bei Ziesel, Hund, Igel, Maus in fast 100% der Fälle, bei der Ratte in 80%, beim Meerschweinchen in 75%. NICOLAU und KOPCZIOWSKA konnten einem Virus-fixe-Stamm, der beim Kaninchen niemals NEGRI-Körper bildete, diese Fähigkeit wieder verleihen, wenn sie den Stamm wiederholt von Nerv zu Nerv impften. Man findet NEGRI-Körper am frühesten in der Gegend des Zentralkanals (MURATOWA) und fast in jedem Falle und bei jedem Virus-fixe-Stamm im basalen Opticuskern. Dagegen sind sie nach Virus-fixe-Infektion nur ausnahmsweise dort zu finden, wo sie nach Straßenvirusinfektion am regelmäßigsten vorkommen, also im Ammonshorn, in der Medulla oblongata und in der grauen Substanz des Kleinhirns. Dies dürfte wohl auch der Grund dafür sein, daß man sie bei Virus-fixe so lange nicht gefunden hat. Man suchte sie immer dort, wo sie nach NEGRI und anderen bei Straßenvirus am häufigsten sind, und gerade dort fanden sie sich beim Virus-fixe fast nie. Allerdings gibt ANDO NESHIBE an, daß man beim Virus-fixe nur kleine NEGRI-Körper ohne Innenkörperchen, bei Straßenvirus aber große NEGRI-Körper mit deutlichen Innenkörpern findet. Nach NICOLAU und KOPCZIOWSKA stimmt aber diese Angabe nur für das Ammonshorn; im basalen Opticuskern finden sie auch große NEGRI-Körper mit reichlicher Innenstruktur.

*Wir sehen jedenfalls aus diesen kurzen Feststellungen, daß auch das Virus-fixe imstande ist, NEGRI-Körper zu bilden.*

g) Über die Veränderungen der Straßenvira bei fortgesetzten Tierpassagen.

Wie bereits erwähnt, nahm PASTEUR an, daß die Straßenvira bei andauernden cerebralen Kaninchenpassagen unter Verkürzung der Inkubation eine Virulenzsteigerung für das Kaninchen erfahren, wobei sehr allmählich die subcutane

<i>Hundevirus G.</i>			
Zahl der cerebralen Kaninchenpassagen	Inkubation	Virulenz	Subcutane Haftfähigkeit bei Meerschweinchen
I.	12	1:12000	+
II.	10	1:12000	+
III.	8	1:12000	+
IV.	8	1:12000	+
VI.	8	1:12000	+
VIII.	8	1:12000	+
X.	8	1:12000	+
XV.	8	1:12000	+
XX.	8	1:15000	+
XXV.	8	1:12000	+
XXX.	8	1:12000	+
XXXV.	8	1:12000	+
XL.	8	1:12000	+
XLV.	8	1:10000	+
L.	8	1:12000	+

(bei vielen Stämmen auch die intramuskuläre) Haftfähigkeit erlösche. Wir sind in unserem Institut seit vielen Jahren bei zahlreichen Straßenvirusstämmen (fast ausschließlich österreichischer Herkunft) diesen Veränderungen nachgegangen und haben in vielen Punkten Ergebnisse erhalten, die PASTEURS Ansicht nicht bestätigen. Die Versuche sind im Laufe der Zeit an einem sehr großen Material vorgenommen worden, so daß ihre Ergebnisse zu gültigen Schlußfolgerungen berechtigen.

Es zeigt sich zunächst, daß in fortlaufenden Kaninchenpassagen die Virulenz der Gehirne nicht zunimmt, wobei die Inkubation gleichbleibt oder sich verkürzen kann. Auch die Haftfähigkeit ändert sich zunächst nicht. Es war uns aus äußeren Gründen natürlich nicht möglich, diese Versuche mit zahlreichen Straßenvira in unbegrenzten Passagen durchzuführen. Wir wollten ja auch diese Vira gar nicht in echte Vira-fixe umwandeln, sondern nur sehen, ob und in



welcher Weise sich die beginnende Umwandlung ausdrückt, bzw. ankündigt. Einige wenige Beispiele (s. Tabelle S. 30) sollen unsere Befunde bei andauernder cerebraler Kaninchenpassage erläutern.

Nach 50 Passagen sind (von kleinen wohl durch technische Fehler bedingten Schwankungen abgesehen) Virulenz und Haftfähigkeit unverändert geblieben, obwohl die Inkubation bereits von der 3. Passage an stets die gleiche ist. Nach der Auffassung älterer Forscher hätte man dieses Virus bereits von der 3. Passage an als ein Virus-fixe bezeichnen dürfen. Ich bin, ganz im Gegenteil, davon überzeugt, daß es auch in der 50. Passage kein echtes Virus-fixe (im Sinne eines für die Schutzimpfung ohne Gefahr verwendbaren Virus) geworden ist. Die hierzu notwendige Änderung ist nach 50 Passagen noch nicht einmal angedeutet, Virulenz und Haftfähigkeit verhalten sich in der 50. Passage genau so wie in der ersten. Auch in den letzten untersuchten Passagen entsteht bei cerebraler Überimpfung aufs Meerschweinchen gelegentlich noch rasende Wut; im Ammonshorn finden sich noch spärliche NEGRI-Körper. Ich darf wohl ruhig behaupten, daß dieses Straßenvirus sich in 50 fortlaufenden cerebralen Kaninchenpassagen

*Hundevirus R.*

Zahl der cerebralen Kaninchenpassagen	Inkubation	Virulenz	Haftfähigkeit beim Meerschweinchen	
			subcutan	intramuskulär
I.	24	1:30000	+	nicht geprüft
II.	24	1:30000	+	desgl.
IV.	21	1:30000	+	„
VI.	20	1:30000	+	„
VIII.	17	1:30000	0!	„
X.	14	1:30000	0	+
XV.	14	1:30000	0	+
XX.	14	1:25000	0	+
XXV.	14	1:25000	0	+
XXX.	14	1:30000	0	+
XXXV.	14	1:30000	0	+
XL.	14	1:35000	0	+
XLV.	14	1:30000	0	+
L.	14	1:30000	0	+

in seinen Eigenschaften überhaupt nicht geändert hat und es ist kaum anzunehmen, daß bei Fortsetzung des Versuchs die erwartete Änderung bald eingetreten wäre.

Diese Art von Verhalten der Straßenvira finden wir öfters.

Dieser Typus des Straßenvirus (Hundevirus R.) steht demjenigen näher, den PASTEUR als den allgemeingültigen angenommen hatte. Die ursprüngliche 24tägige Inkubation fällt bis zur 10. Passage allmählich auf 14 Tage ab, bleibt aber dann durch weitere 40 Passagen unverändert. Für eine fixierte Inkubation ist sie sehr lange. Die subcutane Haftfähigkeit beim Meerschweinchen erlischt etwas früher als die Inkubation fixiert wird. Das Virus wäre also von der 10. Passage an als fixiert zu betrachten; die bis zur 50. Passage (und wohl noch weit länger) vorhandene intramuskuläre Haftfähigkeit spricht nicht gegen diese Auffassung. Wir haben ja bereits früher gesehen, daß bei vielen sicheren Virus-fixe-Stämmen die intramuskuläre Haftfähigkeit bestehen bleibt. Bei Übertragung auf Meerschweinchen ergibt sich von den ersten Passagen an fast immer stille Wut; NEGRI-Körper waren schon anfangs spärlich, fehlten bald ganz. *Obwohl dieses Virus (es gibt eine mäßige Anzahl ähnlicher) von der 10. Passage an als Virus-fixe bezeichnet werden könnte, ist seine Virulenz beim Kaninchen von der 1. bis zur 50. Passage unverändert.* Auch bei diesem Typus ist die von PASTEUR angenommene Virulenzsteigerung für das Kaninchen ebensowenig vorhanden wie bei dem früher angeführten Beispiel.

Beim Hundevirus handelt es sich um eine Art von Straßenvirus, die wir unter unseren Stämmen ziemlich häufig finden. Die auffallend kurze Inkubation ist von Anfang an fixiert. Die subcutane Haftfähigkeit fehlt von der

*Hundevirus 17.*

Zahl der cerebralen Kaninchenpassagen	Inkubation	Virulenz	Haftfähigkeit beim Meerschweinchen	
			subcutan	intra-muskulär
I.	6	1:3000	+	nicht geprüft
II.	6	1:3000	+	desgl.
IV.	6	1:3000	+	„
VII.	6	1:4000	+	„
X.	6	1:3000	+	„
XV.	6	1:2500	+	„
XX.	6	1:2500	+	„
XXV.	6	1:2500	0	„
XXX.	6	1:2500	0	+
XXXV.	6	1:2500	0	+
XL.	6	1:2500	nicht geprüft	+
XLV.	6	1:2500	desgl.	+
L.	6	1:2500	„	+

25. Passage an, die intramuskuläre bleibt bis zum Abschluß der Versuchsreihe unverändert erhalten. Bis zur 50. Passage ergeben cerebrale Überimpfungen auf Meerschweinchen bald das Bild der rasenden, bald das der stillen Wut. NEGRI-Körper finden sich im Ammonshorn (dieses allein wurde untersucht) nur in den ersten Passagen. Dieses Virus könnte man von Anfang als Virus-fixe bezeichnen (es verhält sich ursprünglich genau so wie die Sassaristämme), sicherlich aber von der 25. Passage an (Verlust der subcutanen Haftfähigkeit). Dennoch ist die

*Virulenz im cerebralen Kaninchenversuch in der 50. Passage der der ersten annähernd gleich, ja sogar etwas geringer.*

Diese Beispiele dürften genügen; sie ließen sich noch durch mehrere gleich-

*Hundevirus G* (das gleiche Virus, dessen Verhalten in Kaninchenpassagen früher als Beispiel 1 angeführt wurde).

Zahl der cerebralen Meerschweinchenpassagen	Inkubation	Virulenz	Subcutane Haftfähigkeit beim Meerschweinchen
I.	12	1:12000	+
II.	10 über	1:12000	+
III.	8	1:15000	+
VI.	7	1:25000	+
VIII.	7	1:40000	+
X.	8	1:70000	+
XII.	6	1:90000	+
XIV.	7	1:90000	+

In weiteren Passagen bleiben Inkubation und Virulenz ganz unverändert.

Änderungen der Virulenz in dem Sinne wie wir sie früher für das Virus-fixe beschrieben haben.

Die Beispiele (*Hundevirus G* und *Menschenvirus S*) zeigen in ausreichendem Maße, daß im Gegensatze zu den Überimpfungen auf Kaninchen (aber ganz so wie beim Virus-fixe) bei konzentrierter cerebraler Überimpfung der Straßenvira auf Meerschweinchen die Virulenz sehr rasch beträchtlich zunimmt. Unabhängig von der Höhe der Ausgangsvirulenz wird nach einer Reihe von Passagen eine Höchstvirulenz erreicht, die sich dann nicht weiter steigern läßt;

artige ergänzen. Der Schluß daraus ist kurz folgender: *Die bisher allgemein gültige Annahme, daß bei andauernder cerebraler Kaninchenpassage die Virulenz der Straßenvira zunimmt, ist falsch. Die Virulenz bleibt vielmehr, gleichgültig, ob sie ursprünglich eine niedrige (Beispiel 3), eine mittlere (Beispiel 1) oder eine verhältnismäßig hohe war (Beispiel 2), unabhängig von den Veränderungen der Inkubation und Haftfähigkeit immer die gleiche.*

Ganz anders liegen die Verhältnisse, wenn wir anstatt an Kaninchen an Meerschweinchen fortlaufend cerebral übertragen. Hier ergeben sich

sie beträgt stets ein Vielfaches des Anfangswertes. Bei den einzelnen Straßenvirusstämmen ist sie aber außerordentlich stark verschieden. So beträgt die stärkste erreichbare Virulenz bei Beispiel 1 1:90000, bei Beispiel 2 nur 1:40000. Es hat also jeder Straßenvirusstamm schon in der ersten Passage eine ganz individuelle Virulenz, die für Meerschweinchen und Kaninchen dieselbe ist. Sie ändert sich bei weiteren Kaninchenpassagen nicht; bei Meerschweinchenüberimpfungen läßt sie sich ziemlich rasch zu einer Höchstvirulenz steigern, die ebenfalls für jeden Stamm eine verschiedene ist. Die im Meerschweinchenversuch regelmäßig auftretende Virulenzsteigerung ist von der Inkubation vollständig unabhängig. Auch lassen sich hier im Gegensatz zum Virusfixe keine sicheren Beziehungen zwischen Virulenzsteigerung und Haftfähigkeit feststellen, weil eben beim Straßenvirus subcutane und intramuskuläre Haftfähigkeit von Anfang an erhalten sind. Es läßt sich aus den eben angeführten Versuchen kein Zusammenhang zwischen Virulenz und Haftfähigkeit beweisen; d. h. aber nicht, daß er nicht vorhanden sein kann.

Im allgemeinen wäre über die Virulenz der Straßenvira in Österreich noch folgendes zu bemerken. Bei den meisten Stämmen liegt die Dosis letalis minima in der ersten Kaninchenpassage (und nach unseren Erfahrungen auch in den folgenden) etwa zwischen 1:3000 und 1:20000. Wir haben im Laufe der Jahre ein einziges Straßenvirus geprüft, dessen Dosis letalis minima nur 1:800 war. Dagegen haben wir ziemlich häufig Stämme beobachtet, deren Dosis letalis minima von Anfang an zwischen 1:20000 und 1:30000 lag; je ein Virus hatte als Dosis letalis minima 1:35000 und 1:40000 bei einer Anfangsinkubation von 12, bzw. 15 Tagen, die sich bei beiden in wenigen Passagen auf 7 Tage fixierte.

Die Virulenz der einzelnen Stämme ist also sehr verschieden hoch. *Man kann keinesfalls behaupten*, wie dies immer wieder geschieht, *daß das Virusfixe für Kaninchen virulenter ist als das Straßenvirus*. Wir haben niemals einen Straßenvirusstamm in Händen gehabt, der nicht virulenter gewesen wäre als unser Virusfixe. Aber auch verglichen mit den Virusfixe-Stämmen von Krakau, Breslau, Novi-Sad, Berlin usw. sind unsere Straßenvirusstämme virulenter. Freilich sind sie nicht so stark wie die Impfvira von Leningrad oder Riga, die ganz besonders virulent sind.

Zur Frage der Virulenzveränderung der Straßenvira bei weiteren Passagen dürften wir das Wichtigste gesagt haben; über das Verhalten der Inkubation jedoch scheinen noch einige Ergänzungen notwendig. Es lassen sich zweifellos manche Besonderheiten der Inkubation im Verlaufe der Straßenviruspassagen feststellen; wir wollen zunächst tabellarisch einige Grundformen der Inkubationsänderungen wiedergeben, wie sie stets für eine größere Reihe von Straßenvira kennzeichnend sind.

*Menschenvirus S.*

Zahl der cerebralen Meerschweinchenpassagen	Inkubation	Virulenz	Haftfähigkeit
I.	19	1:3000	nicht geprüft
IV.	6	1:8000	desgl.
VIII.	6	1:15000	„
X.	5	1:25000	„
XV.	5	1:40000	„
XX.	6	1:40000	„

In weiteren Passagen bleiben Inkubation und Virulenz ganz unverändert.

Stämme	Bei cerebraler Meerschweinchen-Überimpfung Inkubationen in der								
	1. Passage	2. Passage	3. Passage	4. Passage	5. Passage	6. Passage	7. Passage	8. Passage	9. Passage
1 Str. V. Z.	26	24	20	16	12	6	6		
2 Str. V. 7	27	27	24	21	18	12	12		
3 Str. V. 48	26	12	10	7	7	7	7		
4 Str. V. 56	62	30	22	6	6	6	6		
5 Str. V. 85	23	42!	26	10	10	10			
6 Str. V. 67	16	8	5	5	5	5			
7 Str. V. 65	37	10	5	4!	4	4			
8 Str. V. 58	17	13	6	7	6	6			
9 Str. V. 34	23	15	8	8	8	8	8		
10 Str. V. 53	23	14	7	7	7	7	7		
11 Str. V. A.	19	7	7	7	7	7	7		
12 Str. V. 64	14	6	6	6	6	6			
13 Str. V. 63	38	11	11	11	11	11			
14 Str. V. 51	33	16	16	16	16	16	16		
15 Str. V. 72	68!	7	7	7	7	7			
16 Str. V. B.	9	9	9	9	9	9	9		
17 Str. V. R.	6	6	6	6	6	6	6		
18 Str. V. 13	18	18	18	18	18	18	18		
19 Str. V. 88	16	22!	22	21	22	22			
20 Str. V. 76	11	18!	30!	30	25	18	18	18	18
21 Str. V. 82	17	34!	22	22	18	18	17	17	17
22 Str. V. 83	5!	12	13	13	12	12			

Aus der Tabelle kann man zwanglos einige häufig vorkommende Grundformen herauschälen. Die erste entspricht etwa der von PASTEUR für das Straßenvirus als kennzeichnend beschriebenen Änderung. Die Inkubation verkürzt sich in Beispiel 1 und 2 in 6 Passagen entweder in eine dem Virus-fixe entsprechende Inkubationszeit (1) oder sie bleibt höher, aber andauernd gleich (2). Dieser Typus ist bei uns nicht sehr häufig. Ebensovienig die zweite Grundform, in der sich nach durchschnittlicher (3) oder besonders langer Anfangsinkubation (4) unter mehr oder minder rascher Verkürzung die Inkubation bereits in der 4. Passage dauernd fixiert. Ähnlich Beispiel 5, in dem nur die beträchtliche Inkubationsverlängerung in der 2. Passage auffällt. Auch in der 3. dauert es bis zum Krankheitsausbruch länger als in der ersten Passage. Dagegen findet sich bei anderen Stämmen die durch Beispiel 6 und 7 dargestellte Form der

Inkubationsverkürzung sehr häufig: durchschnittliche (6) oder lange (7) Anfangs-inkubation, von der 3. Passage an kurze, dauernd fixierte Inkubation. Ähnlich auch Beispiele 8, 9, 10. Fast ebensooft findet sich jene Veränderung, bei der nach durchschnittlicher (11, 12) oder verlängerter (13, 14) Anfangsinkubation sich schon in der 2. Passage eine Dauerinkubation einstellt, die entweder kurz ist (11, 12) oder verhältnismäßig lang (11 Tage bei 13, 16 Tage bei 14). Beispiel 15 zeigt deutlich die vorgetäuschte abnorm lange Inkubation der 1. Passage bei dauernder Fixierung von der zweiten an. Die Fälle mit von Anfang an, also bereits in der ersten Passage, fixierter Inkubation machen unter den von uns untersuchten Straßenvira einen großen Hundertsatz aus. Dabei finden wir Stämme mit durchschnittlicher (16), mit sehr kurzer (17), aber auch solche mit ziemlich langer Inkubationsdauer (18 Tage bei 18). Beispiel 19 zeigt den seltenen Fall der Verlängerung der Inkubationszeit in der zweiten Passage, die dann fixiert bleibt (findet sich 3mal bei den untersuchten Stämmen). In Beispiel 20 sehen wir starke Inkubationsverlängerung in der 2. und nochmals in der 3. Passage. Schließlich fixiert sich die Inkubation auf die Dauer der 2. Passage, die immerhin um 7 Tage länger ist als die der ersten. Bei 21 finden wir Inkubationsverlängerung in der 2., 3., 4. Passage. Fixierung in der 5. (bzw. 7.) genau mit der Zeit der Erstinkubation. Beispiel 22 zeigt abnorm kurze Inkubation in der 1. Passage, Verlängerung um 7 Tage in der zweiten und sofortige Fixierung in dieser Dauer. Vira, die sich so verhalten, wie es die letzten 3 Beispiele schildern, sind selten, kommen aber doch hie und da vor.

Beim Kaninchen sind, soweit wir das prüfen konnten, die Inkubationen grundsätzlich die gleichen wie beim Meerschweinchen. Bei Stämmen mit längerer Erstinkubation dauert es freilich meist einige Passagen länger als beim Meerschweinchen, bis sich die Inkubation fixiert. Aber es gibt ebenso wie bei diesem auch beim Kaninchen Stämme mit von Anfang an oder nach 1—2 Passagen fixierter Inkubation. *Erstinkubation und fixierte Inkubation sind bei allen Straßenvirustämmen für Kaninchen und Meerschweinchen gleich lang.*

Einige Worte seien über die klinische Form der Straßenvirinfektion bei Meerschweinchen gesagt, wobei wir zunächst nur konzentrierte cerebrale Übertragungen betrachten.

Eine größere Reihe von Stämmen gibt andauernd das Bild der rasenden Wut. Die Zahl derjenigen Stämme, die von Anfang an bei dieser Übertragungsart stets nur stille Wut verursachen, denen also scheinbar die Fähigkeit fehlt, rasende Wut hervorzurufen, ist gleichfalls eine ziemlich beträchtliche. Am seltensten, ja nur ganz ausnahmsweise von uns festgestellt, sind jene Stämme, die in einer gewissen Passagezahl zuerst stets rasende, später immer stille Wut machen; gerade solche Straßenvira hätte man nach der älteren Auffassung besonders häufig erwarten sollen. An Zahl weit überwiegend sind jene Stämme, bei denen die Bilder der rasenden und der stillen Wut anscheinend ganz regellos wechseln; dabei ist es nicht einmal so, daß zunächst die rasende Form der Erkrankung vorherrscht, später die der stillen. Oft wechselt das Bild in jeder Passage, manchmal folgt auf eine längere Reihe der einen Form eine annähernd ebenso lange der anderen; das kann sich mehrmals wiederholen. Manchmal sieht man in einer langen Reihe, beispielsweise von stiller Wut, ein einziges Tier mit rasender Wut, und umgekehrt. Kurz, es läßt sich für das Auftreten der einen oder der anderen Krankheitsform keinerlei Gesetz oder Regel feststellen.

Nach unserer Erfahrung spielen hierbei Alter, Gewicht, Rasse der Meerschweinchen gar keine Rolle. Auch von Inkubation und Virulenz in der betreffenden Passage ist das jeweils auftretende klinische Bild völlig unabhängig.

Die Bilder rasender Wut werden, sogar bei denjenigen Straßenwutstämmen, die sonst nur oder fast ausschließlich stille Wut hervorrufen, häufiger, wenn man statt konzentrierter Emulsionen starke Verdünnungen (Grenzdosen) ins Gehirn einspritzt. Gleiches gilt für die subcutane, intramuskuläre und jede andere Infektion. Besonders oft sehen wir rasende Wut nach intravenöser und intracutaner Infektion auftreten. Das Bild der rasenden Wut entsteht also vorwiegend dann (aber nicht *nur* dann), wenn wir das Virus zwingen, sich stark zu vermehren, bevor es seine Giftwirkung entfalten kann. (Ähnliches gilt ja, wie bereits früher gezeigt wurde, mit Einschränkung auch für das Virus-fixe.) Vielleicht hängt es damit zusammen, daß wir stets das Bild der rasenden Wut sehen, wenn die Krankheit besonders lange dauert. Die stille Wut führt beim Versuchstier immer in 2—3 Tagen zum Tode. Bei der rasenden Wut kommt 6—9tägige Krankheit hie und da vor; ganz ausnahmsweise haben wir je einmal 10, 12, 13tägige! Krankheitsdauer gesehen. Bei diesem verzögerten Krankheitsverlauf dauert das Excitationsstadium sehr lange, das Stadium paralyticum 1—2 Tage, oft nur Stunden. Es ist uns natürlich wohl bekannt, daß die Tiere im akuten Krampfanfall jederzeit, oft wenige Stunden nach Krankheitsbeginn sterben können. Nach BUSSON entspricht der Erregungszustand vorwiegend der Virusvermehrung, das Stadium der Lähmung der verstärkten Toxinproduktion. Vielleicht ist diese Auffassung eine Erklärung dafür, daß die sehr seltenen Fälle rezidivierender Wut, die wir beobachten konnten, durchwegs der rasenden Form angehören. (Zuerst starke Erregervermehrung, aber mangelhafte Toxinproduktion. Die spärlichen Toxine werden von den Gegenkräften des Organismus neutralisiert, der Erreger aber nicht abgetötet. Später beginnt neuerlich Vermehrung des Virus, diesmal mit stärkerer Toxinproduktion.)

Wir müssen nunmehr auf Grund der bisherigen Ausführungen versuchen, die Eigenschaften des Straßenvirus und des Virus-fixe nochmals genau festzulegen und sie dann einander gegenüberzustellen. Vor allem müssen wir uns aber damit beschäftigen, die Veränderlichkeit dieser Eigenschaften unter natürlichen und künstlichen Bedingungen zu prüfen. Wir gehen dabei vielleicht am besten von der Charakteristik aus, die frühere Forscher für die beiden Virusarten aufgestellt haben; wir haben sie anfangs dieses Abschnittes kurz aufgezählt.

Für das Straßenvirus wäre zunächst eine verhältnismäßig lange Inkubation kennzeichnend, die sich in Tierpassagen allmählich verkürzt. Das ist nur zum Teil richtig. Wir haben gesehen, daß es Straßenvira gibt, die von der ersten Passage an eine gleichbleibende Inkubation haben, die ebenso kurz ist, wie die der Virus-fixe-Stämme. Es handelt sich da aber keineswegs um besonders virulente Stämme (Virus renforcé). Weil das immer wieder unrichtig aufgefaßt wird, so wiederhole ich nochmals nachdrücklichst, *daß zwischen Virulenz und Inkubation der einzelnen Straßenwutstämmen keinerlei Zusammenhang besteht, daß es gar nicht selten Stämme mit schwacher Virulenz und kurzer Inkubation und solche mit hoher Virulenz und langer Inkubation gibt. Durch die Inkubation lassen sich also Virus-fixe- und Straßenwutstämmen nicht unterscheiden; nur wenn ein Stamm eine in Passagen andauernde lange Inkubation hat, dann ist er fast sicher ein Straßenvirus.*

Weiters wäre für das Straßenvirus charakteristisch, daß es die Fähigkeit hat, im Gehirn NEGRI-Körper zu bilden. Das ist wohl im allgemeinen richtig. Aber es gibt zweifellos gar nicht so selten Straßenvirusstämme, denen diese Fähigkeit abgeht (SCHWEINBURG). Ferner ist hier zu bemerken, daß die durchgeführte Schutzimpfung die Bildung von NEGRI-Körpern häufig vollständig unterdrückt (GERLACH und SCHWEINBURG). Jetzt hat man aber auch beim Virusfixe bei geeigneten Untersuchungsmethoden NEGRI-Körper regelmäßig gefunden (s. früher S. 29 und 30). Wenn sie beim Virusfixe häufig an anderen Stellen vorkommen, meist spärlicher, kleiner, undifferenzierter sind (solche kleine, wenig oder gar nicht differenzierte NEGRI-Körper finden sich auch beim Straßenvirus sehr häufig), so langt das im Einzelfall doch nicht zur Differentialdiagnose. Freilich wenn man in einem zu diagnostischen Zwecken eingeschickten Tierhirn NEGRI-Körper findet, so wird niemand an der Diagnose Straßenvirus zweifeln, weil es ja bei natürlicher Übertragung keine Virusfixe-Wut gibt; aber beim Schutzgeimpften Menschen, der an Wut oder postvaccinaler Lähmung stirbt, wird man sehr vorsichtig sein müssen. *Weder die Anwesenheit noch das Fehlen von NEGRI-Körpern wird da eine einwandfreie Unterscheidung zwischen Straßenvirus und Virusfixe gestatten.* (Das gleiche gilt natürlich von den Gehirnen der Versuchstiere, die mit derartigen Material geimpft wurden.)

Weiters sollen Straßenviren die Fähigkeit haben, bei Meerschweinchen, Muriden usw. das Bild der rasenden Wut hervorzurufen, während fixe Vira dies angeblich nicht imstande sind. Selbst wenn wir davon absehen wollen, daß rein klinische Krankheitsbilder als ätiologisches Differentialdiagnosticum immer etwas Mißliches an sich haben, müssen wir folgendes feststellen. Es gibt zunächst ziemlich häufig Straßenvirusstämme, die bei jeder Art von Infektion und bei jeder Art von Versuchstier immer nur das Bild der stillen Wut machen; andererseits kommt bei Überimpfung kleinster Virusfixe-Dosen doch hier und da auch rasende Wut vor (S. 27 u. 28). *Auch durch das klinische Bild beim Versuchstier läßt sich also keine ganz sichere Entscheidung treffen, ob im Einzelfalle Straßenvirus oder Virusfixe vorliegt;* dabei ist ohne weiteres zuzugeben, daß das Bild der rasenden Wut doch weit mehr für Straßenvirus spricht.

Die subcutane und intramuskuläre Haftfähigkeit kommt wohl allen Straßenviren zu. Letztere ist freilich auch vielen Virusfixe-Stämmen eigen. Erstere findet sich regelmäßig nur bei den Sassaristämmen; hier und da gehen freilich ganz überraschend auch andere Virusfixe-Stämme einmal subcutan an. Man wird also wohl sagen können: *Stämme, die von der Subcutis aus regelmäßig Wut machen, sind fast sicher Straßenvirusstämme* (wenn man nicht gerade mit Sassaristämmen gearbeitet hat), *Stämme, die subcutan regelmäßig nicht angehen, sind fast sicher Virusfixe-Stämme.*

Sicherlich ist das Virusfixe toxischer als das Straßenvirus. Dafür sprechen die meist kürzere Inkubation, die klinische Form der stillen Wut, der kürzere Krankheitsverlauf; wenn das Straßenvirus trotz größerer Virulenz, selbst bei cerebraler Infektion, doch häufig eine längere Inkubation hat als das Virusfixe, so spricht das eben dafür, daß ersteres mehr infektiös, letzteres mehr toxisch wirkt. Daß man aber diesen Unterschied nicht differentialdiagnostisch verwerten kann, bedarf keiner weiteren Erörterung.

Man behauptet weiters, das Virusfixe sei für das Kaninchen, Meerschweinchen usw. virulenter als das Straßenvirus. Das ist nach dem früher Gesagten unrichtig.

*Die Straßenvira, wenigstens in Österreich, sind für diese Tiere weit virulenter als unser Virus-fixe und viele andere Virus-fixe-Stämme. Da man die Virulenz eines fraglichen Stammes nie von vornherein kennt, kann die Feststellung der Dosis letalis minima allein niemals zur Differentialdiagnose herangezogen werden, auch dann nicht, wenn sie zufällig mit der des verwendeten Virus-fixe übereinstimmt.*

Daß die graue Substanz beim Straßenvirus die 2—20fache, beim Virus-fixe die 100—200fache Keimzahl der weißen enthalten soll, ist seit den lange zurückliegenden Versuchen von NITSCH niemals mehr Gegenstand einer Untersuchung gewesen. Die Richtigkeit der Angabe vorausgesetzt, kann man darauf wohl keine Differentialdiagnose aufbauen. Schließlich sind ja graue und weiße Hirnsubstanz bestimmt nicht in allen ihren Anteilen gleich virulent (s. darüber bei NITSCH).

Serologisch und immunologisch lassen sich die beiden Virusarten nicht unterscheiden. Man nimmt zur Immunisierung der Versuchstiere gegen Tollwut wohl immer Virus-fixe, aber das aus rein technischen Gründen. *Die mit Virus-fixe immunisierten Tiere sind auch gegen Straßenvirinfektion in gleichem Maße geschützt. Die im Serum nachweisbaren rabiciden Substanzen töten im Reagensglas Virus-fixe- und Straßenvirulentemulsionen in gleicher Weise ab.*

Richtig scheint zu sein, daß das Virus-fixe im Nerven und im Zentralnervensystem schneller wandert als das Straßenvirus. Daß man aber diesen Unterschied differentialdiagnostisch nicht verwerten kann, bedarf wohl keiner weiteren Erläuterung.

Das Wichtigste, das aus den früher angeführten Versuchen hervorgeht, scheint mir aber folgendes zu sein: Die Ansicht, das Virus-fixe sei eine absolut unveränderliche Mutation des Straßenvirus, es sei ein für alle Male in allen seinen Eigenschaften fixiert, ist gänzlich unrichtig. Ausschließlich die Inkubation ist, wie übrigens auch bei vielen Straßenvirus, fixiert. Virulenz und Haftfähigkeit sind durch geringfügige biologische Eingriffe leicht grundlegend zu ändern. Das Virus kann auch unter bestimmten Bedingungen dazu gebracht werden, beim Versuchstier das Bild der rasenden Wut hervorzurufen; der Nachweis der NEGRI-Körper gelingt, wenn schon nicht regelmäßig, so doch unter bestimmten Versuchsbedingungen. *Das Virus-fixe läßt sich also dem Straßenvirus, von dem es stammt, wieder derart weitgehend annähern, daß eine Unterscheidung der beiden Virusarten oft nur unter größten Schwierigkeiten möglich ist.*

*Das Virus-fixe behält nur dann die Eigenschaften, die ihm nach früheren Forschungen als dauernd und unveränderlich anhaften, wenn es stets konzentriert cerebral von einem Kaninchen auf das nächste überimpft wird. Änderungen des Infektionsmodus (extracerebrale Impfung), Impfung mit anderen Organen als dem Gehirn (Speicheldrüsen), vor allem aber Wechsel des Impftieres ändern seine Eigenschaften weitgehend und können ihm einen großen Teil der Merkmale zurückgeben, die wir bisher nur dem Straßenvirus eigentümlich glaubten.*

*Daraus folgt absolut nicht, daß Straßenvirus und Virus-fixe etwa identisch sind. Ganz im Gegenteil hat das stets von Kaninchenhirn zu Kaninchenhirn fortgeimpfte Virus-fixe eine ganze Reihe nur ihm zukommender Eigenschaften, die es von dem durch natürliche (subcutane oder intramuskuläre) Übertragung (also durch Biß) sich fortpflanzenden Straßenvirus deutlich unterscheiden.*

Auch bei der Differentialdiagnose im Einzelfall gehe ich absolut nicht so weit wie JOSEF KOCH, der erklärt, daß es niemals möglich sei, festzustellen, ob ein Wutvirus Straßenvirus oder Virus-fixe sei.



Es kommen hier ja überhaupt nur 2 Arten von Erkrankungen in Betracht, die eine solche Differentialdiagnose notwendig machen. Das sind erstens Fälle von Wut beim Menschen und bei Tieren, die trotz durchgeführter Schutzimpfung mit *lebendem* Virus sich ereignen. Und zweitens Fälle von postvaccinaler Lähmung, die gleichfalls nach Schutzimpfung mit lebendem Virus vorkommen. Im allgemeinen wird die Differentialdiagnose der Virusart nicht schwierig sein, am leichtesten dann, wenn man die Eigenschaften des verwendeten Virus-fixe-Stammes genau kennt. Denn wir wissen aus unzähligen Erfahrungen, daß diese Eigenschaften bei *einmaliger* Passage durch Menschen oder Tiere unverändert bleiben oder sich nur ganz wenig ändern und nach einigen wenigen cerebralen Kaninchenpassagen denen des verwendeten ursprünglichen Virus-fixe wieder vollständig gleich werden. Wenn der durch Übertragung auf Versuchstiere nachgewiesene Stamm eine lange Inkubation hat, wenn er schon beim Erkrankten oder in den ersten Impfpassagen reichlich gut differenzierte NEGRI-Körper bildet, wenn wenigstens ein größerer Teil der Tiere an der rasenden Form der Wut erkrankt (es müssen deshalb zum Tierversuch neben Kaninchen auch stets Meerschweinchen verwendet werden), wenn er bei subcutaner Übertragung Wut hervorruft, wenn schließlich seine Virulenz wesentlich von der des verwendeten Virus-fixe abweicht, so werden wir die Krankheit mit Sicherheit als durch Straßenvirus hervorgerufen betrachten können. Wenn der Stamm eine kurze, von Anfang an gleichbleibende Inkubation hat, wenn sich weder beim Erkrankten noch in den ersten Passagen NEGRI-Körper im Ammonshorn nachweisen lassen, wenn alle Passagetiere an stiller Wut erkranken, wenn der Stamm sich nur cerebral übertragen läßt und wenn seine Virulenz der des verwendeten Virus-fixe entspricht oder nur unwesentlich von ihr verschieden ist, dann haben wir es bestimmt mit einer durch Virus-fixe hervorgerufenen Erkrankung zu tun.

So günstig liegen die Verhältnisse freilich nicht immer. Oft finden sich keine NEGRI-Körper, alle Passagetiere erkranken an stiller Wut, die Inkubation ist ein wenig länger als die des verwendeten Virus-fixe und wird ihr erst nach mehreren Passagen gleich. Dann geben meiner Ansicht nach die Bestimmung der Dosis letalis minima und die vorhandene oder fehlende subcutane Haftfähigkeit noch genügend Anhaltspunkte für die Unterscheidung zwischen Straßenvut und Virus-fixe. Wir haben im Institut niemals einen Fall gehabt, der sich, allerdings nach langer mühevoller Untersuchung, nicht schließlich hätte klären lassen. In den Fällen, die JOSEF KOCH anführt und die die Unmöglichkeit der Unterscheidung zwischen Straßenvut- und Virus-fixe-Infektion beweisen sollen, ist (allerdings nicht durch sein Verschulden) die Analyse der Eigenschaften des fraglichen Virus niemals mit genügender Genauigkeit durchgeführt worden. Wer sich nur auf NEGRI-Körperrachweis, Inkubation und Form der Wut beim Versuchstier verläßt, wird häufig zu falschen Ergebnissen kommen. Wer aber außerdem noch Haftfähigkeit und Virulenz des fraglichen Stammes genau untersucht, dürfte vor Irrtümern sicher sein.

### 3. Über das Virus der Rinderepidemien in Südamerika, über das Trinidadvirus und das Oulou-Fato.

Im Jahre 1908 trat im Staate Santa Catharina in Südbrasilien eine verheerende, fast immer tödlich verlaufende Epidemie unter Rindern, Pferden,

Mauleseln auf, die hie und da auch Schweine und Ziegen ergriff. Im Verlaufe von 10 Jahren sind mehr als 10000 Rinder und mehr als 2500 Pferde der Seuche zum Opfer gefallen. Die Krankheit verlief ziemlich rasch (Tod in 4—8 Tagen). Die häufigere Form setzte akut mit Lähmungen des Bewegungsapparates, dann des Verdauungsapparates ein, seltener fanden sich ausgeprägte Erregungszustände (CARINI, HAUPT und REHAAG). Hie und da zeigten sich Krämpfe und Juckreiz.

Mit dem Gehirn der unter solchen Erscheinungen gefallenen Tiere wurden Kaninchen und Meerschweinchen geimpft; diese erkrankten nach 14—30 Tagen mit Lähmung der Nachhand, die sich nach oben hin ausbreitete und die der paralytischen Form der Tollwut sehr ähnlich war. Im Gehirn einzelner Rinder und Pferde, sowie der überimpften Kleintiere, waren NEGRI-Körper nachweisbar. Es handelt sich also zweifellos um eine jahrelang dauernde Tollwutepidemie von bis dahin unbekannter Ausdehnung unter den genannten Tierarten. *Trotzdem ist in den Jahren 1908—1918 im ganzen befallenen Gebiete keine einzige Tollwuterkrankung bei Hunden oder Menschen bekannt geworden.*

Versuche, die Seuche dadurch einzudämmen, daß man dennoch tausende von Hunden tötete, schlugen völlig fehl. Als Überträger des Wutvirus in dieser merkwürdigen Epidemie wurden schließlich einwandfrei blutsaugende Fledermäuse (Phyllostominae, wahrscheinlich *Desmodus rufus* und *rotundus*) erkannt. (Näheres s. KRAUS, GERLACH, SCHWEINBURG, S. 112—115.) Das Vertilgen dieser Fledermäuse war äußerst schwierig und gelang erst nach Jahren. Die Epidemie erlosch etwa 1918.

1922 tritt dann in Paraguay eine riesige Epidemie ähnlicher Art auf (HAUPT, MIGONE und PENA), die auch Nordargentinien ergreift. In den Rinderherden erkrankten 50—60% der Tiere, die Krankheitsdauer beträgt 2—4 Tage, meist handelt es sich um akut aufsteigende Lähmungen ohne Erregungszustände. Die Mortalität ist etwa 95%. Von dieser Krankheit werden auch Pferde, Hammel, Schweine ergriffen. *Ausnahmsweise sind bei dieser Epidemie auch Hunde erkrankt, doch sind sie, nach übereinstimmendem Urteil von HAUPT, KRAUS und DURAN, nicht als die Überträger der Krankheit anzusehen. Erkrankungen bei Menschen sind nicht vorgekommen.* REMLINGER und BAILLY haben das Virus dieser Erkrankung (in Paraguay *Mal de cadèras* genannt) einer eingehenden Analyse unterzogen. Sie glauben, daß das klinische Bild dem der paralytischen Wut sehr ähnelt und nehmen auf Grund der ihnen übermittelten Angaben eine Mortalität von 20—60% an. Sie konnten in den Ammonshörnern der gestorbenen Rinder keine NEGRI-Körper finden. (MIGONE und PENA fanden sie aber ziemlich häufig.) Das Virus war für die weiße Ratte nicht pathogen, wohl aber für Kaninchen, Meerschweinchen, Hunde, Katzen, graue Ratten. Bei diesen Tieren entstand das typische Bild stiller oder paralytischer Wut; im Gehirn dieser Tiere fanden sich reichlich NEGRI-Körper. Es handelt sich also um eine zweite, ungeheuer ausgedehnte Tollwutepidemie unter Rindern. Nach HAUPT dauert die Seuche noch 1934 in unverändertem Ausmaß fort und breitet sich von den ursprünglichen Zentren immer weiter aus. Der Schaden ist unübersehbar. Auch hier sind nach HAUPT, DE VERTUEIL und URICH die Überträger des Tollwut-erregers blutsaugende Fledermäuse, deren Vertilgung in den riesig ausgedehnten befallenen Gebieten bisher nicht gelang.

Anschließend sei der höchst eigentümlichen Epidemie auf der Insel Trinidad gedacht, die zunächst ganz unerklärlich schien. Es sei vorausgeschickt, daß die

Insel seit vielen Jahren frei von Wut war. Im Sommer 1929, dann wieder zur gleichen Zeit des Jahres 1930 und vereinzelt noch 1931 erkrankte eine Reihe von Menschen an akuter aufsteigender Lähmung (LANDRYScher Paralyse). Alle starben. Im Gehirn waren NEGRI-Körper nachweisbar, die Übertragung auf Affen und Kaninchen ergab das Bild der Wut; durch Immunisierung mit Virusfixe konnten Tiere gegen nachherige Infektion mit Trinidadvirus geschützt werden, nicht aber umgekehrt (HURST und PAVAN). Es waren nur Farbige erkrankt, offensichtlich an Tollwut, aber sie waren alle nicht gebissen worden. Unter den Hunden der Insel trat keine einzige Wuterkrankung auf. Die rätselhafte Angelegenheit wurde durch eingehende Untersuchungen von HURST und PAVAN, MÉTIVIER, DE VERTUEIL und URICH aufgeklärt. Sie konnten feststellen, daß seit 1925 auf der Insel unter den Rindern eine Epidemie mit 100% Mortalität herrschte, die zunächst jahrelang als Botulismus aufgefaßt wurde. Später erkrankten auch Pferde, Schafe, Ziegen, Schweine. Es starben über 1000 Tiere und seit 1929 auch 55 Menschen, bis man sich überzeugte, daß dieser anscheinende Botulismus der Tiere Tollwut sei, die vorwiegend die paralytische, hie und da auch die rasende Form der Erkrankung zeigte. Es wurde durch Auffindung von NEGRI-Körpern und im Tierversuch die Erkrankung einwandfrei als Lyssa festgestellt. Die Tiere waren ebenfalls nicht gebissen. Auch in Trinidad wurden die gleichen blutsaugenden Fledermäuse wie in Südamerika als Überträger festgestellt, das Virus wurde bei ihnen nachgewiesen. Sie scheinen den Lyssaerreger in sich beherbergen zu können, ohne selbst zu erkranken; das Virus wurde auch in anscheinend gesunden, nicht blutleckenden Fledermäusen gefunden. Durch Vertilgung der Fledermäuse ist die Erkrankung beim Menschen und bei den Tieren vollständig erloschen (DE VERTUEIL und URICH). KRAUS und DURAN, REMLINGER und BAILLY haben das Trinidadvirus genau untersucht und festgestellt, daß ihm alle Eigenschaften eines typischen Straßenvirus zukommen.

Die drei eben besprochenen Epidemien haben eine Dauer und Ausdehnung gehabt, wie wir sie bei der gewöhnlichen Übertragung der Tollwut durch Hunde usw. niemals gesehen haben. Gemeinsam ist ihnen das Vorherrschen paralytischer Formen, ferner die Tatsache, daß vorwiegend Rinder befallen sind und die Übertragung durch die gleiche Art blutsaugender Fledermäuse. Bei der Epidemie von Santa Catharina erkrankten niemals Hunde oder Menschen, bei der Seuche in Paraguay werden hie und da auch Hunde von der Krankheit befallen, aber die Menschen bleiben verschont; in Trinidad wird man erst durch die Erkrankungen der Menschen veranlaßt, die Rinderepidemie richtig zu deuten. Die menschliche Erkrankung mit schlaffen Lähmungen, ohne Wasserseuche, ohne Erregungszustände bietet ein sehr auffallendes, von der gewöhnlichen Form der Tollwut stark abweichendes Bild, das an gewisse Formen postvaccinaler Lähmungen erinnert. Das Wutvirus muß in der Fledermaus gewisse Änderungen seines Charakters erfahren haben.

Anschließend sei hier erwähnt, daß in den letzten Jahren wiederholt berichtet wird, daß seltenere Tierarten sehr wohl Wut auf Menschen übertragen können. So sollen von 33 Tollwutfällen beim Menschen in Südafrika 23 durch kleine Fleischfresser übertragen worden sein. TEILER erwähnt Übertragungen durch wutkranke Mangusten, Ginsterkatzen, Meerkatzen.

In Französisch-Südwestafrika ist eine Form von Hundswut endemisch, von der man lange Zeit annahm, daß sie auf den Menschen nicht übertragbar sei

(„chien fou“, BOUFFARD). Auch in Kleinasien soll nach TSCHIKATSCHEFF eine solche Art der Erkrankung bei Hunden vorkommen. Im Sudan soll es nach LEGER echte Tollwut geben und außerdem eine zweite nur für Hunde pathogene Form der Lyssa. Diejenigen Menschen, die von derart erkrankten Hunden gebissen werden, bleiben auch ohne Schutzimpfung ausnahmslos gesund. Die Krankheit heißt in Südwestafrika bei den Eingeborenen *Oulou-Fato*, in anderen Gegenden *Mucupa* oder *Mazimu*. Sie findet sich auch im Kongogebiet (BOUVIER) und in Urundi (MATTLET). Es scheint richtig zu sein, daß ihre Infektiosität keine sehr hochgradige ist. Die Form der Erkrankung beim Hund ist der der stillen Wut vollkommen gleich (VAUCEL, BOISSEAU und SALEUM). In den Gehirnen verstorbener Hunde werden NEGRI-Körper gefunden (NICOLAU, MATHES, CONSTANTINESCO). Die Übertragung auf die gewöhnlichen kleinen Versuchstiere gelingt nicht immer leicht und meist nur cerebral; subcutan geht das Virus fast nie an, was bei einem Straßenvirus immerhin auffällig ist. Es ist aber auch nicht richtig, daß diese Krankheit auf den Menschen nicht übertragen werden kann. NICOLAU, MATHES, CONSTANTINESCO erwähnen ein Kind, das nach Biß durch einen an *Oulou-Fato* erkrankten Hund trotz rechtzeitiger Schutzimpfung an sicherer Tollwut starb. Im Kaninchenversuch ergab sich ein typisches Straßenvirus, aus dem sich in weiteren Kaninchenpassagen angeblich zwei Virusfixe-Stämme mit verschiedener Inkubation züchten ließen. REMLINGER, CURASSON und DISCHAMPS haben dieses *Oulou-Fato*-Virus eingehend analysiert und festgestellt, daß es sich bestimmt um ein Straßenvirus handelt. Es weist im Tierversuch alle Eigenschaften eines derartigen Virus auf, es ist in seiner Virulenz nicht abgeschwächt; der gekreuzte Immunitätsversuch *Oulou-Fato*-Wut gelingt stets einwandfrei.

*Oulou-Fato* ist also eine sichere Straßenviruserkrankung, die, wenn überhaupt, nur dadurch eine gewisse Sonderstellung einnimmt, daß sie unter natürlichen Bedingungen (manchmal auch im Tierversuch) nicht leicht übertragen wird. Die Hunde beißen selten, weshalb Erkrankungen beim Menschen nur vereinzelt auftreten.

Die jetzt besprochenen Erkrankungen sind also zweifellos alle durch Straßenvirus bedingt. Nur die Art ihrer Verbreitung weicht von der gewöhnlichen ab, und gewisse Eigentümlichkeiten des klinischen Bildes fallen auf. Die Vira unterscheiden sich aber in keiner Weise von anderen Straßenviren, sie bilden NEGRI-Körper, haben im allgemeinen durchschnittliche Virulenz und Inkubation und sind auf kleine Versuchstiere übertragbar. Im rabiciden Versuch und im gekreuzten Immunitätsversuch verhalten sie sich wie alle andern Wutstämme. Es ist also trotz der erwähnten Verschiedenheiten nicht berechtigt, diese Stämme als Varietäten des Straßenvirus zu betrachten (KRAUS und DURAN) oder aus ihrem Verhalten die Pluralität der Straßenvira abzuleiten (PUNTONI). Es liegt daher meiner Ansicht nach keinerlei Grund vor, die bewährten Impfmethode mit Virusfixe etwa durch Autovaccination zu ersetzen, wie dies PUNTONI verlangt oder polyvalente Impfstoffe (aus verschiedenen Virusfixe-Stämmen hergestellt, BEHAM) zu verwenden. Auch REMLINGER teilt diese Ansicht. Die gelegentlichen Versager der Schutzimpfung sind sicherlich nicht auf die Pluralität der Vira zurückzuführen. Eine biologische Heilmethode kann niemals 100% Erfolg haben. Man vergißt gar zu leicht, daß neben der Methode noch die Reaktion des geimpften Menschen oder Tieres eine Rolle spielt, vielleicht sogar

die weitaus wichtigste. Wenn der behandelte Organismus nicht imstande ist, auf die Schutzimpfung hin Antikörper zu bilden, so kann daran auch Auto-vaccination oder polyvalenter Impfstoff nichts ändern.

#### 4. Über das Vorkommen des Lyssavirus außerhalb des Zentralnervensystems.

In einem früheren Abschnitt wurde schon erwähnt, daß sich der Wuterreger in den verschiedenen Organen des Menschen und der Tiere verhältnismäßig selten nachweisen läßt; es wurden auch bereits die beiden Wege besprochen, auf denen das Virus bei ausgebrochener Erkrankung in die peripheren Organe gelangen kann.

In der Bißwunde wurde der Erreger wiederholt nachgewiesen, nicht nur in Gewebstückchen, die bald nach der Verletzung ausgeschnitten wurden, sondern auch bei der Obduktion von an Wut verstorbenen Menschen, also lange Zeit nach dem stattgehabten Biß (PACE, BUSSON). Es ist vollständig klar, daß auch in diesem Fall das Virus nicht während der Erkrankung wieder in die Bißstelle eingewandert ist, sondern daß es, aus uns unbekanntem Gründen, dort abgekapselt wurde und sich, vielleicht an besonders nervenreichen Stellen, lebend erhalten hat.

Im Liquor cerebrospinalis ist das Virus wiederholt, aber keineswegs regelmäßig nachgewiesen worden (PASTEUR, FRANÇA, KONRADI, HERMANN, KERBLER, BUSSON usw.).

Die Speicheldrüsen enthalten bei der ausgebrochenen Erkrankung das Virus ganz regelmäßig, besonders die Glandula submaxillaris. Die Drüse wird schon einige Tage vor Krankheitsausbruch infektiös gefunden (JONNESCO und TEODOSIO). Auch im Mundspeichel ist der Erreger bei geeigneter Technik fast immer zu finden (HERRMANN, PALAWANDOW, HAIDAR und SEREBRENNAJA). Das gilt in gleicher Weise für Fleisch- und Pflanzenfresser (NICOLAS, J. KOCH, LOMAKIN). Über die veränderten Eigenschaften des Speichelvirus gegenüber dem Hirnvirus des gleichen Stammes (BUSSON) wurde bereits in einem früheren Abschnitt berichtet. Hier sei noch erwähnt, daß in älteren Versuchen die Virulenz des Speichels wesentlich geringer gefunden wurde als die des Nervensystems (FERMI). Auch enthält der Speichel weniger Virus als die submaxillaris (CROOKSHANK). REMLINGER fand aber hie und da bei Tieren, nicht beim Menschen, den Speichel virulenter als das Gehirn. PALAWANDOW, HAIDAR und SEREBRENNAJA, die den Erreger bei Straßenwut im Speichel regelmäßig nachweisen konnten, fanden bei subduraler Überimpfung hie und da auffallend kurze Inkubationen des Speichelvirus (1—2 Tage). Bei Virus-fixe-Infektion ist der Speichel seltener infektiös als bei Straßenwut (NICOLLE).

Die Frage, wann der Speichel eines Tieres infektiös wird, ist für die Indikation zur Schutzimpfung von weittragender Bedeutung. Jedenfalls enthält er das Virus bereits vor Krankheitsausbruch. (NOCARD und ROUX: 3 Tage vor Beginn der Krankheit bei Hunden, NICOLAS 5 Tage.) Besonders hervorzuheben sind die Fälle von PAMPOUKIS, in denen anscheinend völlig gesunde Hunde schon 8 und 13 Tage! vor ihrer Erkrankung durch Biß Tollwut übertrugen; von BABES (Biß 8 und 12 Tage vor Krankheitsausbruch), von KONRADI, wo ein Hund schon 15 Tage! vor seiner Erkrankung die Wut durch Biß übertrug. Das sind

aber wohl seltene Ausnahmen. Man darf daraus nicht etwa schließen, daß bei jedem beißenden Tier der Speichel so frühzeitig das Virus enthält; denn sonst müßte man ja alle Menschen, auch solche die von nachweislich gesunden Tieren gebissen wurden, ohne Ausnahme schutzimpfen, was zweifellos in keiner Weise berechtigt wäre. Aber immerhin verlangen wir auf Grund dieser seltenen Vorkommnisse, daß die gesunden Hunde durch 2 Wochen in tierärztlicher Beobachtung verbleiben. Sollte sich in diesem Zeitraum eine Wuterkrankung bei solchen Hunden herausstellen, so ist sicher noch Zeit, die Schutzimpfung des Gebissenen mit Erfolg vorzunehmen, weil ja der Speichel vor Ausbruch der Erkrankung nicht häufig und bestimmt nur sehr wenig Virus enthält.

In den äußerst seltenen Fällen, in denen *Lyssa* ausheilt, wurde vereinzelt der Speichel noch dann virushältig gefunden, wenn klinisch schon durch einige Zeit völlige Gesundheit bestanden hatte (REMLINGER, MENEZIER, HASENKAMP). Ob es bei der Wut echte Virusträger gibt, die ohne jemals zu erkranken, nach einem Biß durch ein wutkrankes Tier Virus mit dem Speichel ausscheiden, ist nicht bekannt, nach der praktischen Erfahrung aber sehr unwahrscheinlich. Auch die Frage, ob immunisierte Hunde, die dann auf natürliche Weise infiziert werden, infektionstüchtiges Virus im Speichel haben können, ist noch nicht einwandfrei gelöst. Ein von KARMANN beschriebener Fall würde für diese Möglichkeit sprechen. Auch ist noch nicht sichergestellt, ob mit lebendem Virus immunisierte Tiere etwa dieses zur Immunisierung verwendete Virus-fixe mit dem Speichel ausscheiden können. Jedenfalls wird es sich dringend empfehlen, bis zur endgültigen Klärung dieser Frage zur Immunisierung von Tieren nur abgetötete Impfstoffe zu verwenden. Seitdem wir aus BUSSONs Arbeiten wissen, wie groß die Veränderungen der Eigenschaften eines Speichelvirus gegenüber dem eigenen Hirnvirus sein können, dürfen wir uns nicht mehr darauf verlassen, daß das Speichelvirus, auch wenn es von einem subcutan und intramuskulär nicht angehenden Hirnvirus stammt, bei der Übertragung durch Biß unter allen Umständen unschädlich sein wird.

Es wurde aber schon gesagt, daß der Speichel bereits längere Zeit (bis zu 15 Tagen) vor Ausbruch der Wut infektionstüchtiges Virus enthalten kann (von RABIEAUX zuerst festgestellt). Wenn das richtig ist — und wir haben keinen Grund, die diesbezüglichen Angaben zu bezweifeln —, so würde sich die merkwürdige Tatsache ergeben, daß der Speichel früher virushaltig werden kann als das Gehirn, in dem sich ja, wie an anderen Stellen ausgeführt, der Erreger meist erst 4—8 Tage vor Krankheitsbeginn nachweisen läßt; eine einigermaßen seltsame Tatsache, für die bisher niemand eine Erklärung geben konnte.

Neben den Speicheldrüsen scheint auch das ähnlich gebaute Pankreas häufig das Virus in größeren Mengen zu enthalten. Nach KRAUS wird der Wuterreger eben auf dem Wege dieser Drüsen aus dem Körper ausgeschieden, während das bei Bakterien meist durch Leber und Niere geschieht. Auch im Pankreassekret wurde durch RABIEAUX und GARGANO das Virus nachgewiesen. Vielleicht beruht auch der von PUNTONI in seltenen Fällen erbrachte Nachweis des Virus im Darminhalt darauf, daß es mit dem Sekret der Bauchspeicheldrüse dorthin gelangt ist. PUNTONI meint freilich, daß die Darmdrüsen das Virus ausscheiden, weil es sich auch in abgeschnürten Schlingen finden läßt.

Außerdem findet sich das Virus nicht allzuselten in den peripheren Nerven, bei cerebraler Infektion mit Straßenvirus oft schon nach 5 Tagen, also noch in

der Inkubation, während der Nachweis von Virus-fixe dort später und unregelmäßiger gelingt (NICOLAU, NICOLAU und SERBANESCU). Auch in der Nebenniere findet sich das Virus verhältnismäßig oft. Nach MANOUÉLIAN und VIALA enthält aber das Nebennierenmark keine Wutkeime, sie kommen vielmehr nur in dem Nervengewebe der Rinde vor.

Im strömenden Blut ist das Virus nur ausnahmsweise nachweisbar; nach MARIE und URBAIN tritt das Virus aber leicht ins Blut über, wenn man unspezifische Substanzen wie Tuberkulin, Gonacrin usw. subarachnoidal einspritzt. In anderen Organen gelingt der Nachweis nur selten. Von älteren positiven Befunden seien erwähnt: Milz (BABES), Kammerwasser (BABES, COURMONT und NICOLAS), Hypophyse (PIRONE).

REMLINGER und BAILLY fanden in größeren Versuchsreihen nach cerebraler oder intraokulärer Verimpfung das Virus in der Lunge in 37,5%, in der Leber in 30%, in der Milz in 27,9%, in der Niere in 30% der untersuchten Fälle.

SCHWEINBURG fand in gleichartigen Versuchen das Virus im Nervus ischiadicus in 28%, in der Nebenniere in 20%, in der Milz in 16%, im Pankreas in 10%, im Hoden in 8,33%, in der Leber in 4%, im Blut in 2%. Dabei sind die Ergebnisse mit Straßenvutvirus die wesentlich besseren; nach Virus-fixe-Impfung gelang der Nachweis äußerst selten. REMLINGER fand keinen Unterschied in den Ergebnissen, gleichgültig ob er Straßenvirus oder Virus-fixe zu seinen Versuchen verwendete. Die Ergebnisse SCHWEINBURG's bleiben hinter denen REMLINGER's beträchtlich zurück; das könnte vielleicht auf der verwendeten Tierart beruhen (SCHWEINBURG arbeitete nur an Meerschweinchen), vielleicht aber eher auf Eigenschaften der verwendeten Stämme; in SCHWEINBURG's Versuchen stammen die meisten positiven Organübertragungen von *einem* bestimmten Straßenvirus; es finden sich in seinen Versuchen andererseits zwei Straßenvutstämme, bei deren Verwendung in mehreren Versuchsreihen niemals in irgendeinem Organ das Lyssavirus nachgewiesen werden konnte.

TSCHECHKOFF fand bei Hunden, die an Straßenvut gestorben waren, die Tränendrüsen in 9 von 10 Fällen infektiös; bei Menschen war bei 4 Untersuchungen das Virus 3mal dort nachweisbar; bei Virus-fixe infizierten Hunden gelang bei 10 Untersuchungen der Nachweis 3mal. Im Harn wurde das Virus fast niemals gefunden. Meines Wissens liegt nur ein einziger positiver Befund von JONNESCO vor. Es ist mir kein gelungener Nachweis des Virus im Stuhl bekannt.

Im älteren Schrifttum ist von ROUX, BARDACH, FORST das Wutvirus in der Milch gefunden worden. GRAZIA konnte in der Milch wutkranker Ziegen den Erreger nicht finden. REMLINGER und BAILLY fanden bei 41 Untersuchungen der Milch wutkranker Tiere das Virus 2mal. BINGER betont die große Seltenheit des Vorkommens von Wutvirus in der Milch, ist aber trotzdem der Ansicht, die auch wir teilen, daß das Verbot, Milch wutkranker Tiere zu trinken oder zu verarbeiten, unbedingt aufrechterhalten werden soll.

Zusammenfassend kann gesagt werden, daß das Wutvirus, von Nervensystem und Speicheldrüsen abgesehen, nur selten in den verschiedenen Organen vorkommt. Auch enthalten sie stets nur wenig Virus; daher wird bei Überimpfung sehr oft verlängerte Inkubationszeit und hie und da bei Virus-fixe rasende Wut beobachtet.

Die Seltenheit des Vorkommens in den Organen kann dann eine gewisse Bedeutung haben, wenn die oft gar nicht leichte Differentialdiagnose „Wut oder AUJESZKYSche Krankheit“ gestellt werden soll. Bei letzterer Erkrankung enthalten alle Organe das Virus sehr reichlich (SHOPE, REMLINGER und BAILLY, GERLACH und SCHWEINBURG).

### 5. Zur Morphologie des Wuterregers.

NEGRISCHE KÖRPERCHEN, BABES-KOCHSche Granulationen.

Bei der Straßenwuterkrankung finden sich im Gehirn der erkrankten Tiere und Menschen Zelleinschlüsse, die nur bei dieser Krankheit vorkommen, also für sie charakteristisch sind. Die wichtigsten dieser Einschlusskörperchen wurden 1903 von NEGRI entdeckt; BABES und JOSEF KOCH haben später eine Reihe kleinster kokkenartiger, staubförmiger Granulationen gefunden, die ebenfalls nur bei Wut vorkommen und die nach Ansicht vieler Forscher mit den NEGRI-Körpern in genetischem Zusammenhang stehen und als deren Vorstufe betrachtet werden. Die meisten, freilich nicht alle Gelehrten glauben, daß die beiden eben erwähnten Gebilde verschiedene Entwicklungsstadien des Wuterregers darstellen, daß sie also für Wut nicht nur charakteristisch, sondern auch spezifisch sind. Beide Arten von Einschlusskörpern werden aber von anderen Forschern für Degenerationsprodukte der Ganglienzellen oder einzelner Teile dieser Zellen gehalten. Nach dieser Auffassung wären die Körperchen für Tollwut nur charakteristisch, nicht aber spezifisch. Der Streit der Meinungen in diesem Punkte ist noch nicht verstummt, obwohl die Anhänger der Ansicht, daß die NEGRI-Körper ein Stadium des Wuterregers darstellen, in der Mehrzahl sind. Wir müssen daher auf die recht verwickelte Angelegenheit etwas näher eingehen, obwohl wir dabei gezwungen sind, manches zu wiederholen, was bereits aus früheren Darstellungen bekannt ist und zum größeren Teil in den zusammenfassenden Darstellungen von KRAUS, GERLACH und SCHWEINBURG, LUBINSKI und PRAUSNITZ, JOSEF KOCH mitgeteilt wurde.

Die NEGRI-Körper wurden von ihrem Entdecker für Protozoen gehalten (Neurocytes hydrophobiae CALKINS), die einen Entwicklungszyklus durchmachen. LEVADITI und seine Mitarbeiter nennen den Wuterreger *Glugea lyssae*, halten ihn also für ein Protozoon, zu den Mikrosporidien gehörig, in die WILLIAMS und LOWDEN schon 1906 den Keim einreichten. Wegen der großen Ähnlichkeit seiner Entwicklung mit der der *Glugea lophii* teilen sie ihn, wie zuerst WATSON, der Familie der Glugeiden zu und beschreiben ebenfalls eine vollständige Entwicklungsreihe; MANOUÉLIAN spricht von einem „*Encephalitozoon rabiei*“, weil er morphologisch und färberisch größte Ähnlichkeit mit dem „*Encephalitozoon cuniculi*“, dem KLINGSchen Virus der Kaninchenencephalitis fand (LEVADITI, NICOLAU und SCHÖN, DÖRR und ZDANSKY). PAUL und SCHWEINBURG haben an die Möglichkeit gedacht, daß die NEGRI-Körper gewissen pflanzlichen Parasiten nahestehen könnten. In letzter Zeit ist eine sehr ausführliche, ausgezeichnete Arbeit über NEGRI-Körper bei Straßenwut von SHORTT erschienen; dort ist das ganze Schrifttum der letzten zwei Jahrzehnte genau angeführt und kritisch beleuchtet. Auf seine sehr sorgfältigen eigenen Untersuchungen wird noch gelegentlich eingegangen werden. Hier sei nur bemerkt, daß auch er zu dem Schluß kommt, daß der Wuterreger wahrscheinlich ein den Hefen nahestehender pflanzlicher Organismus ist.



Es ist nicht entschieden, ob das ganze NEGRI-Körperchen den Wutparasiten darstellt (NEGRI, LEVADITI, PAUL und SCHWEINBURG, SZAWATJEFF und SZIDOROFF, MURATOWA, SEREBRENNAJA und PUGATSCH, DWYKOFF und BOGASLOWSKI, CORNWALL usw.) oder ob nur die noch zu beschreibenden Innenkörperchen dem Parasiten entsprechen, während der andere Teil der Körperchen ein Reaktionsprodukt der Zelle auf den eingedrungenen Erreger wäre (JOSEF KOCH, MANOUÉLIAN, VOLPINO, LIPSCHÜTZ u. a.). Nach dieser Auffassung wären die NEGRI-Körper Chlamydozoen im Sinne PROWAZEKs. Eine andere Reihe von Forschern halten die NEGRI-Körper für Degenerationsprodukte (AMATO, STEINHART, BOHNE, PACE, BENEDEK und PORSCH, ACTON und HARVEY, SAN FELICE, HÖFER, GOODPASTURE, SCHÜKRI und SPATZ, COVEL DANKS, NICOLAU und KOPCZIOWSKA). Wir kommen auf diese Ansicht noch zurück.

Die färberische Darstellung der NEGRI-Körper ist im Ausstrich wie im Schnittpräparat ziemlich einfach. Es sind in früherer Zeit zahlreiche Färbemethoden angegeben worden, die die Körperchen und die Innenstrukturen sehr gut darstellen. Auf diese älteren Färbemethoden kann hier nicht näher eingegangen werden. Wer sich für sie interessiert, mag bei KRAUS, GERLACH, SCHWEINBURG, S. 200—210, bei PAUL und SCHWEINBURG Virchows Archiv Bd. 262, S. 177—180, 1926, bei LUBINSKI und PRAUSNITZ, S. 32 f., schließlich bei JOSEF KOCH, S. 632 f., nachlesen, wo die Färbungen mit allen technischen Einzelheiten genau beschrieben sind. Obwohl dort über 30 Färbemethoden angeführt werden, die fast alle ihrem Zweck sehr gut entsprechen, sind seither neuerlich eine ziemliche Anzahl angegeben worden, die die NEGRI-Körper und deren Innenstrukturen sowie die BABES-KOCHSchen Granula noch besser darstellen sollen als die bisher angegebenen. Ich erwähne ganz kurz die neuen Färbemethoden von SCHLEGEL (1), Carbol-fuchsin-Methylenblau unter Aufkochen [ganz ähnlich der älteren Färbemethode von GERLACH]; (2), Sudan III in alkoholischer Lösung, Methylenblau; PETRAGNANI (Tanninbeize, saures Fuchsin-Indigocarmin), MUROMZEW (Tanninbeize-Mansonblau), TUREWITSCH (Hämatoxylin-saures Fuchsin-Pikrinsäure), ZOTTNER (Salpetersäure-Ziehl-Fuchsin-Pikrinsäure-Indigocarmin), NEUHÄUSER (Fuchsin-Methylenblau), DAWSON (2% Phloxin-alkal. Methylenblau), LÉPINE (alkoholisches, basisches Fuchsin + 2% Safranin-Permanganatblau), CARPANO (1% wässriges Eosin-Krystallviolett-Jodjodkali) usw.

Diese Aufzählung neuer Färbeverfahren macht keinen Anspruch auf Vollständigkeit. Wir haben die neuen Methoden alle im Institut versucht. Sie geben gute, scharfe, schön differenzierte Bilder; besonders die Verfahren von TUREWITSCH, MUROMZEW, LÉPINE sind ganz ausgezeichnet und stellen die Strukturen der NEGRI-Körper sehr gut dar. Ich halte sie trotzdem für keine wertvollen Neuerungen; wir konnten niemals mit ihnen etwas Neues sehen oder etwas bereits Beschriebenes besser wahrnehmen als mit den wohlbewährten alten Methoden. Nach wie vor verwenden wir zu diagnostischen Zwecken für Ausstriche die Schnellmethoden von GERLACH, VAN GIESON oder MOON. Schnittpräparate färben wir meist nach MANN, LENTZ, SCHÖNWETTER. Zur Darstellung der BABES-KOCHSchen Granula und zum genauen Studium der feineren Struktur der NEGRI-Körper bedienen wir uns neben den Färbungen nach LENTZ und SCHÖNWETTER, die sich für diese Zwecke sehr gut eignen, noch der Färbemethoden von HEIDENHAIN, STUTZER und KROGH. Wir glauben, mit diesen

Verfahren alles zur Ansicht bringen zu können, was sich mit den neuen Färbungen darstellen läßt.

Die Grundform der NEGRI-Körper ist die runde oder elliptische (d. h. die kugelige oder eiförmige). Wir finden sie weitaus am häufigsten, und zwar bei allen Körperchen, die im Protoplasma der Zelle frei liegen und bei allen extracellulär gelegenen. Wenn sich die Körperchen aber in den Fortsätzen oder am Rande der Ganglienzellen finden, so sind sie häufig längsoval oder spindelig, zusammengedrückt oder dreieckig mit abgerundeten Ecken. Die Grenzen der Zelle und ganz besonders des Fortsatzes beeinflussen die Form des Körperchens deutlichst. Diese von NEGRI bereits erwähnte, von PAUL und SCHWEINBURG wiederholt nachdrücklichst hervorgehobene Tatsache scheint mir sehr wichtig. Sie spricht meines Erachtens dafür, daß die Körperchen entweder an Ort und Stelle eine Größenzunahme erfahren haben oder daß sie in den Fortsatz eingewandert sind. Eine etwas andere Beschreibung der Formen der NEGRI-Körper als die eben gegebene, die im wesentlichen den Ausführungen von PAUL und SCHWEINBURG folgt, geben SZAWATJEFF und SZIDOROFF, die aber nichts eigentlich Neues bringen; weiters LEVADITI, NICOLAU und SCHÖN, später LEVADITI, SCHÖN und MEZGER, die den ganzen scheinbaren Entwicklungszyklus des Wuterregers aus den Bildern darstellen zu können glauben; ähnlich auch MURATOWA, die ebenfalls die verschiedenen Stadien der Entwicklung des Parasiten beschreibt. (Eingehende Beschreibung der verschiedenen Formen bei PAUL und SCHWEINBURG sowie bei SHORTT.)

Die Größe der NEGRI-Körper ist sehr verschieden. Es gibt sehr kleine mit einem Längsdurchmesser von 1—5  $\mu$  und größere und große bis zu 27  $\mu$  Durchmesser (NEGRI). Wir sehen oft im gleichen Fall, ja oft im gleichen Schnitt, alle Größen der NEGRI-Körper von Kokkengröße bis zu solchen, die noch größer sind als die Kerne der Ganglienzellen. Allerdings überwiegt im gleichen Falle fast immer eine bestimmte Größe. Es muß aber aus später zu erwähnenden Gründen schon hier hervorgehoben werden, daß wiederholt Körperchen verschiedener Größe und Form in großer Zahl in *einer* Ganglienzelle angetroffen werden können.

Die NEGRI-Körper liegen stets im Protoplasma der Zelle, niemals im Kern, wohl aber außerhalb der Zellen frei im Gewebe. Dieses Frei-im-Gewebe-Liegen ist von PAUL und SCHWEINBURG besonders hervorgehoben worden und hat für die Theorie der Entstehung der NEGRI-Körper große Bedeutung. SHORTT, der die Wichtigkeit dieser extracellulären NEGRI-Körper voll erfaßt hat, hat sich nochmals sehr eingehend mit dieser Frage beschäftigt und kommt zu dem Schlusse, daß die extracelluläre Lagerung nur eine scheinbare ist. Er glaubt, sich in Serienschnitten davon überzeugt zu haben, daß diese anscheinend extracellulären NEGRI-Körper in den weit ausgedehnten, sehr langen Fortsätzen der Pyramidenzellen liegen, die nur im einzelnen Schnitt nicht getroffen sind. Demgegenüber möchte ich folgendes sagen: Wenn man Partien des Ammonshorns untersucht, in denen die großen Ganglienzellen überhaupt nicht getroffen sind, wenn man Schnitte aus anderen Teilen des Gehirns durchmustert, in denen nur spärliche, kleine oder fast gar keine Ganglienzellen liegen, so findet man kleine und größere, *stets runde* NEGRI-Körper in Teilen des Präparates, die so weit von den Ganglienzellen entfernt sind, daß man mit Sicherheit ausschließen kann, daß sie im Ganglienzelleib oder in einem (im Schnitt zufällig nicht getroffenen) Fortsatz

liegen. Das haben PAUL und SCHWEINBURG mit aller wünschenswerten Gewißheit gezeigt. Die sehr sorgfältige Arbeit SHORTTs hat mich veranlaßt, unsere alten Präparate teilweise wieder durchzusehen, aber auch eine Reihe neuer Präparate zu durchmustern. Bei Serienschnitten durch die Ammonshörner von Straßenwutkaninchen und -meerschweinchen hat sich in einer jeden Zweifel ausschließenden Weise neuerlich gezeigt, daß NEGRI-Körper, und zwar ausschließlich runde Formen, extracellulär vorkommen, frei im Gliagewebe, so weit entfernt von Ganglienzellen, daß auch der längste Fortsatz nicht dorthin reichen kann, der ja übrigens in Serienschnitten doch wenigstens einmal getroffen sein müßte, was nicht der Fall ist. Gegen die Möglichkeit einer intracellulären Lagerung dieser Körperchen spricht auch ihre stets runde Form. In den schmalen Fortsätzen der Ganglienzellen gibt es, von allerkleinsten Körperchen abgesehen, niemals runde Formen. (Näheres darüber s. bei PAUL und SCHWEINBURG, S. 173.) SHORTT schreibt selbst an einer späteren Stelle seiner Arbeit (S. 421), daß die in den Fortsätzen liegenden NEGRI-Körper *ausnahmslos* länglich sind, während auch er der Ansicht ist, daß die Grundform der Körperchen kreisförmig ist. Er glaubt ebenso wie PAUL und SCHWEINBURG, daß die anderen Formen durch die Umgebung (Anlagerung an Kern- oder Zellgrenze, Enge des Fortsatzes usw.) hervorgerufen werden, und daß die Anpassung der Form an die Umgebung für ein Wachstum in loco spricht. Wenn also die extracelluläre Lagerung der frei im Gliagewebe liegenden NEGRI-Körper nur ein Trugbild wäre, so könnten nach SHORTTs eigener Ansicht diese Körperchen nicht rund sein, aber gerade diese Form haben sie ausnahmslos.

Als NEGRI-Körper können nach allgemeiner Auffassung nur Bildungen bezeichnet werden, die eine gewisse Struktur besitzen. Schon die kleinsten Gebilde dieser Art haben eine dunklere, mit sauren Farbstoffen sich stark färbende Außenzone, die meist die Form eines Kreisrings hat und ein stark lichtbrechendes Gebilde (Vakuole?) einschließt, das sich nur schwach färbt; dieses enthält häufig, aber bei den ganz kleinen Formen nicht immer, ein kaum kokkengroßes Innenkörperchen, das die basischen Farbstoffe annimmt. Die größeren NEGRI-Körper haben immer die eben beschriebene mit sauren Farbstoffen leicht färbbare Außenzone, ein meist in der Mitte, nicht allzu selten aber auch exzentrisch liegendes, stark lichtbrechendes, schlecht färbbares, großes Innenkorn und zahlreiche kleinere ebensolche Innenkörner, die den Raum zwischen dem großen Innenkorn und der Außenzone in *einer* Schichte, seltener in mehreren Lagen ausfüllen. Manchmal fehlt das große Innenkorn und das ganze Körperchen ist von kleineren, gleich großen Innengebilden erfüllt. Hie und da, besonders bei längs-ovalen Formen, sieht man 2 große Innenkörper, je eines an jedem Pol des Körperchens und zahlreiche kleinere, die den Rest des Körperchens erfüllen. Seltene Formen sind solche, bei denen in der homogenen acidophilen Grundsubstanz nur wenige kleinere Innenkörper liegen, und schließlich solche, bei denen das ganze Körperchen mit Ausnahme einer ganz schmalen Randzone von kleinsten Granulis erfüllt ist, die sich teils mit basischem, teils mit saurem Farbstoff färben. In fast allen diesen stark lichtbrechenden Innengebilden sieht man in dünnen Ausstrichen oder Schnitten noch Innenstrukturen, die sich mit basischen Farbstoffen färben und häufig nur als kleinstes, eben noch sichtbares Körnchen zur Darstellung kommen. In den großen Innengebilden sieht man aber nicht so selten mehrere derartige Körnchen, manchmal auch kleinste gerade, häufiger gewundene,

stäbchenartige Gebilde oder kleine strahlige Figuren. Eine sehr gründliche und genaue Beschreibung der basophilen Innenkörperchen findet sich in der bereits wiederholt angeführten Arbeit von SHORTT. Dort ist auf Zahl, Form, Wachstumsmöglichkeit, Begrenzung ausführlichst eingegangen (S. 430—434).

Es scheint mir wichtig, daß man auch in ungefärbten dünnen Ausstrichen und Schnitten, besonders leicht nach kurzer Behandlung mit verdünnter Essigsäure, die NEGRI-Körper sehr deutlich sehen kann: das war schon NEGRI bekannt.

Hauptfundort der NEGRI-Körper ist bei Straßenwut das Ammonshorn und dort vor allem der Zug der großen Ganglienzellen. Die NEGRI-Körper sind aber dort nicht gleichmäßig verteilt. Die der Fimbrie zunächstliegenden  $\frac{2}{5}$  des Ganglienzellenzuges enthalten die meisten Körperchen; das nächste und das letzte Fünftel im allgemeinen weniger, im vierten Fünftel fehlen sie meistens, aber nicht immer. Ihr Vorkommen ist aber keineswegs auf die erwähnte Schicht beschränkt. Sie liegen vielfach auch in Ganglienzellen außerhalb des Zuges und häufig frei zwischen diesen Zellen. Man findet sie aber auch frei in den Lücken der Glia, wo überhaupt keine Ganglienzellen vorhanden sind.

Außerhalb des Ammonshornes kommen sie nicht so häufig vor, aber doch an verschiedensten Stellen der grauen Substanz, besonders in der Medulla oblongata (Brückenkerne), im Kleinhirn (PURKINJESCHE Zellen), seltener in der Großhirnrinde (besonders in den Pyramidenzellen) und den großen Stammganglien. In der grauen Substanz des Rückenmarks lassen sie sich nur ganz ausnahmsweise finden. Fälle, in denen die NEGRI-Körper im Ammonshorn fehlen, an einer anderen der eben erwähnten Stellen aber nachgewiesen werden können, gehören zu den größten Seltenheiten. Immerhin sollen in verdächtigen Fällen, bei denen sich im Ammonshorn keine NEGRI-Körper finden, zumindest die Medulla oblongata und die graue Kleinhirns substanz untersucht werden. Nach MURATOWA bilden sich die ersten NEGRI-Körper um den Zentralkanal. Nach NICOLAU und KOPCZIOWSKA sollen sie am reichlichsten im basalen Opticuskern vorkommen; dort muß also in fraglichen Fällen ebenfalls gesucht werden.

Außerhalb des Zentralnervensystems wurden NEGRI-Körper in den Cerebrospinalganglien (Ganglion nodosum vagi, Ganglion supremum sympathici, VOJTECH) und im Ganglion Gasseri gefunden. In letzter Zeit fanden LEVADITI und SCHÖN sie in der Cornea des Kaninchens zuerst nach cornealer, später aber auch nach cerebraler Impfung mit großer Regelmäßigkeit, und zwar meist als oxyphile Körnchen, die sie als Sporen der *Glugea lyssae* auffassen. Später fanden sie Körperchen auch in der Hornhaut der Maus. Diese oxyphilen Einschlüsse liegen stets im Protoplasma der Hornhautzellen und finden sich nur dort und in keinem andern Gewebe. Nach den genannten Forschern ist allerdings nicht jeder Wutstamm befähigt, in der Hornhaut die beschriebenen Körperchen zu bilden.

MANOUÉLIAN fand NEGRI-Körperchen, und zwar fast ausschließlich kleinste Formen, in den nervösen Zellen der Speicheldrüsen, der Zunge und der Mundschleimhaut.

DA COSTA fand sie sehr selten im Markanteil der Nebenniere, DE VASSEUR einige Male in der Netzhaut.

Der gelungene Nachweis von einwandfreien NEGRI-Körpern sichert unbedingt die Diagnose Wut; das Fehlen der NEGRI-Körper berechtigt aber nicht dazu, die Diagnose Wut abzulehnen. Es gibt, bei gründlicher mikroskopischer Untersuchung zahlreicher Schnitte, nur sehr selten Fälle, die keine NEGRI-Körper

auffinden lassen, bei denen aber durch Tierversuch einwandfrei hervorgeht, daß doch eine Straßenwutinfektion vorgelegen war.

In älteren Zusammenstellungen fehlen die NEGRI-Körper in 4—6% aller Fälle von sicherer Straßenwut. Von diesen diagnostischen Versagern ist aber ein großer Teil durch mangelhaftes Material bedingt. Manchmal fehlt in den eingesandten Hirnteilen das Ammonshorn, manchmal, wenn das Tier durch Kopfschuß getötet wurde, sind auch die andern, für die Auffindung der NEGRI-Körper wichtigen Stellen unbrauchbar geworden. Unsachgemäße Verpackung des Materials kann zu starker Fäulnis führen und dadurch ein erfolgreiches Untersuchen in Frage stellen, obwohl nach PAUL und SCHWEINBURG die NEGRI-Körper gegen Fäulnis sehr widerstandsfähig sind. In den letzten Jahren kam bei uns nur selten ein Fall zur Beobachtung, der bei nichtgelungenem Nachweis von NEGRI-Körpern im Tierversuch Wut ergab. Der NEGRI-Körpernachweis ist demnach, geeignetes Material vorausgesetzt, eine sehr verlässliche diagnostische Methode.

Die NEGRI-Körper sind bei einiger Übung leicht von anderen Einschlüssen in den Ganglienzellen zu unterscheiden. JASTREMSKY, LUZZANI, in neuerer Zeit wieder WEILAND, weisen darauf hin, daß sich in den großen Ganglienzellen des Ammonshorn gesunder Katzen homogene, oxyphile, intracelluläre Einschlußkörperchen gelegentlich finden lassen; WEILAND fand sie auch sonst in der grauen Substanz verschiedentlich an, am häufigsten im Bereich der Sehhügel. Ebensolche Körperchen fanden NICOLAU und KOPCZIOWSKA hie und da bei älteren Hunden, aber nie im Ammonshorn. Die Körperchen sind völlig strukturlos, zeigen niemals Innenkörper oder Innenstrukturen; sie lassen sich dadurch leicht von NEGRI-Körpern unterscheiden.

Die bei cerebraler Staupe nachgewiesenen sogenannten *Staupekörperchen*, ferner die Einschlüsse bei der Encephalitis herpetica sind ebenfalls strukturlos. Das ist besonders für die Differentialdiagnose gegen Staupe sehr wichtig, da klinisches und histologisches Bild der Wut und der cerebralen Staupe einander oft sehr ähneln. Immerhin kann hier nach GERLACH die Differentialdiagnose unter Umständen schwierig sein. Es sei hier darauf verwiesen, daß die Staupekörperchen sich meist auch in anderen Organen nachweisen lassen, besonders in der Lunge, wo NEGRI-Körper immer fehlen. Die Einschlußkörperchen bei der BORNASCHEN Krankheit (epidemische Encephalitis der Pferde), die sogenannten JOEST-DEGENSCHEN Körperchen, weisen wohl hie und da eine gewisse Ähnlichkeit mit den NEGRI-Körpern auf; sie liegen aber fast ausschließlich im Kern; bei den NEGRI-Körpern ist das, wie bereits erwähnt, niemals der Fall, so daß auch hier die Differentialdiagnose keine Schwierigkeiten macht. Die KLEINE-SCHIFFMANSCHEN Hühnerpestkörperchen haben wohl auch Innenstrukturen, die sich mit basischen Farbstoffen färben und liegen im Protoplasma der Ganglienzellen. Aber in jeder Zelle liegt nur ein Körperchen und in *einem* Falle sind alle von gleicher Größe. Alle diese sogenannten Einschlußkörperchen liegen in allen möglichen Ganglienzellen des Gehirns, während die NEGRI-Körper bei Straßenwut vorwiegend und am zahlreichsten im Ammonshorn gefunden werden. (Näheres zur Differentialdiagnose bei KRAUS, GERLACH, SCHWEINBURG, S. 230—234.)

Die NEGRI-Körper finden sich bei der ausgebrochenen Erkrankung und in den allerletzten Tagen der Inkubation. Es ist sicher, daß das Gehirn schon zu einer Zeit infektiös ist, in der NEGRI-Körper noch nicht nachgewiesen werden können. Diese Tatsache wurde von den Forschern, welche die NEGRI-Körper

nicht für Parasiten, sondern für Degenerationsprodukte der Zelle halten, immer wieder als Beweis für die Richtigkeit ihrer Ansicht ins Treffen geführt, wie wir später sehen werden, wohl zu Unrecht. Zahl und Größe der NEGRI-Körper nehmen mit der Krankheitsdauer zu. Je länger ein wutkrankes Tier lebt, desto größer und zahlreicher sind im allgemeinen die NEGRI-Körper und desto deutlicher sind ihre Innenkörper und deren basophile Innenstrukturen. Das ist auch der Grund, warum bei der Wut der großen Haustiere (Rind, Pferd usw.) sich ganz besonders große NEGRI-Körper finden; denn die Krankheit dauert bei diesen Tieren fast immer um einige Tage länger als bei Hunden, Kaninchen, Meerschweinchen. Daß die NEGRI-Körper bei der rasenden Wut meist zahlreicher und größer sind als bei der stillen Form der Krankheit, hat die gleiche Ursache; denn, wie bereits an anderer Stelle auseinandergesetzt, dauert es bei der rasenden Form der Erkrankung fast immer länger bis zum Tode als bei der stillen Form. PAUL und SCHWEINBURG glaubten auf Grund des älteren Schrifttums und eigener Studien bei experimenteller Straßenwut, daß die Länge der Inkubation für die Zahl, in der die NEGRI-Körper auftreten, ohne Bedeutung sei. Neuere Arbeiten, insbesondere von DWIJKOFF und BOGASLOWSKY scheinen zu zeigen, daß auch der Inkubationsdauer eine gewisse Bedeutung in dem Sinne zukommt, daß um so mehr NEGRI-Körper vorhanden sind, je länger das Inkubationsstadium dauert; das scheint nach genauem Lesen ihrer Arbeit wohl richtig zu sein, steht aber in deutlichem Widerspruch zu der allgemein anerkannten Tatsache, daß die Körperchen regelmäßig sich erst ganz kurz vor Ausbruch der Krankheit nachweisen lassen. Dagegen würde nach den genannten Forschern der Krankheitsdauer kein Einfluß auf Zahl und Größe der NEGRI-Körper zukommen, was aber nach allen sonstigen Erfahrungen bestimmt nicht richtig ist. Im Tierversuch läßt sich sehr schön folgendes zeigen: Wenn man mit einem Straßenvirus bekannter Inkubation eine Reihe von Kaninchen impft, und vom 3. Tage vor Krankheitsausbruch an täglich ein Tier tötet und das Ammonshorn untersucht, so finden sich bei dem zuerst getöteten Tier gar keine oder höchstens, äußerst spärlich, kleinste NEGRI-Körper. Bei dem am nächsten Tage getöteten Tier sind schon mehr und größere Körperchen vorhanden und so täglich mehr; schließlich zeigt das letzte, spontan an Straßenwut gestorbene Kaninchen die meisten und größten NEGRI-Körper mit den deutlichsten Innenstrukturen. Sehr schöne Versuche von SHORTT an intramuskulär mit Straßenwut infizierten Hunden zeigen ebenfalls einwandfrei, daß mit der Krankheitsdauer Zahl und Größe der NEGRI-Körper ganz regelmäßig zunimmt. Es ist vollkommen richtig, daß am Ende der Erkrankung neben großen NEGRI-Körpern stets auch kleine und kleinste vorhanden sind. SHORTT erklärt diese Tatsache damit, daß die größten Gebilde platzen und eine neue Generation junger Parasiten hervorrufen; das scheint sehr unwahrscheinlich; ein Zerfall der großen, sog. reifen Formen wurde zwar von NEGRI angenommen, aber bisher noch niemals einwandfrei gesehen. PAUL und SCHWEINBURG, die gerade dieser Frage besondere Aufmerksamkeit zuwendeten, sahen niemals eine Teilungsform oder ein platzendes (zerplatzt) NEGRI-Körperchen. (Näheres darüber siehe PAUL und SCHWEINBURG, S. 206 und 207.) Die andere Möglichkeit, die SHORTT erörtert, um das gleichzeitige Vorkommen großer und kleinster NEGRI-Körper im gleichen Schnitt, ja in der gleichen Zelle zu erklären, ist die, daß die kleinsten Formen immer wieder aus unsichtbaren Vorstufen des Virus, die wir als sicher annehmen müssen, hervor-

gehen. Diese Annahme ist durch die Befunde von PAUL und SCHWEINBURG sehr gut gestützt und scheint eine befriedigende Erklärung für das gleichzeitige Vorkommen großer und kleiner NEGRI-Körper zu geben.

DWIJKOFF und BOGASLOWSKY behaupten, daß auch das Alter der erkrankten Person insofern eine Rolle spiele, als bei Jugendlichen die NEGRI-Körperbildung spärlicher sei als bei älteren Personen. (Ich konnte bei experimenteller Straßenvutinfektion wiederholt, aber keineswegs regelmäßig feststellen, daß junge Kaninchen häufig weniger NEGRI-Körper im Ammonshorn haben als ältere, die mit dem gleichen Stamm in gleicher Weise geimpft wurden; dazu ist freilich zu sagen, daß die Krankheitsdauer bei jungen Tieren meist kürzer ist als bei ausgewachsenen.)

Nach den genannten Forschern sollen sich auch nach schweren Verletzungen, bei denen viel Virus in den Organismus eindringt, mehr NEGRI-Körper finden als nach leichten Bissen; eine Tatsache, die nach keiner Theorie über die Entstehung der NEGRI-Körper recht verständlich wäre und die sich experimentell durch Impfung mit einerseits sehr großen, andererseits kleinen, eben noch krankmachenden Dosen jedenfalls nicht nachahmen läßt (eigene Untersuchungen). Die Angabe steht auch in einem gewissen Gegensatz zur Behauptung der gleichen Forscher, daß bei langer Inkubation mehr NEGRI-Körper zu finden sein sollen; denn für die Bißverletzungen beim Menschen steht es wohl einwandfrei fest, daß schwere Bisse im allgemeinen eine kürzere Inkubation haben als leichte. Experimentell läßt sich eine Inkubationsverlängerung nur dadurch erzielen, daß man mit der infizierenden Dosis bis nahe an die Grenze der Dosis letalis minima heruntergeht, also besonders wenig Virus einspritzt. Es wären da also zwei Gesichtspunkte, die miteinander in einem gewissen Gegensatz stehen.

Zweifellos ist aber die Fähigkeit, NEGRI-Körper in mehr oder minder großer Zahl zu bilden, auch von irgendwelchen uns freilich unbekanntem Eigenschaften der einzelnen Straßenvutstämmen abhängig. Es gibt ganz sicher solche, bei denen immer wieder sehr reichliche NEGRI-Körperbildung vorkommt und denen diese Eigenschaft durch viele Passagen verbleibt. Es gibt andere, bei denen sich schon in der ersten Passage nur nach langem Suchen ganz vereinzelt, meist kleine NEGRI-Körperchen finden lassen (LEVADITI, NICOLAU und SCHÖN) und bei denen das zunächst so bleibt, bis sich schließlich nach einigen Passagen überhaupt keine Körperchen mehr nachweisen lassen. Dabei spielt die Inkubationszeit des Stammes keine Rolle. Es verdient hervorgehoben zu werden, daß das meiner Erfahrung nach stets Stämme sind, die immer nur das Bild der stillen Wut mit kurzer Krankheitsdauer hervorrufen, Stämme also, die nach dem früher Gesagten sehr rasch und vorwiegend toxisch wirken. Diese Tatsache wird bei der Erörterung der Entstehung der NEGRI-Körper eine Rolle spielen. Ebenso eine zweite, auf die schon jetzt hingewiesen werden soll, daß nämlich die durchgeführte Schutzimpfung die Bildung von NEGRI-Körpern weitgehend vermindert, ja gänzlich zu unterdrücken vermag. Das haben zuerst GERLACH und SCHWEINBURG in planmäßigen großen Untersuchungsreihen am Kaninchen gezeigt. BUSSON, DWIJKOFF und BOGASLOWSKY haben das bestätigen können. Was den NEGRI-Körpernachweis beim Menschen betrifft, so wiesen meines Wissens LUBINSKI und PRAUSNITZ zum ersten Male darauf hin, daß bei Nichtschutzgeimpften der Nachweis fast immer gelingt, während bei Schutzgeimpften die Körperchen häufig fehlen oder nur spärliche kleine vorhanden sind. Vielleicht

ist die Angabe von RESNIKOFF und DODINA, daß gerade bei der Wut des Menschen NEGRI-Körper nicht regelmäßig nachzuweisen sind, darauf zurückzuführen, daß nicht genügend berücksichtigt wurde, ob die Betroffenen schutzgeimpft waren oder nicht. (Die russisch erschienene Arbeit war mir nur in einem kurzen Referat im Zentralblatt für Bakteriologie zugänglich, in dem nichts Derartiges erwähnt ist.) In einer jüngst erschienenen Arbeit findet SCHÜKRI allerdings keinen solchen Zusammenhang zwischen Schutzimpfung und NEGRI-Körperbildung. Sein Material ist freilich sehr klein und dürfte zur Beurteilung dieser Frage kaum genügende Grundlagen abgeben.

Schließlich gibt es zweifellos, wenn auch sehr selten, sichere Straßenvutstämme, bei denen sich niemals NEGRI-Körper nachweisen lassen, unabhängig von Inkubation und Krankheitsdauer. Auch das sind immer Stämme, die rein toxische Krankheitsbilder hervorrufen<sup>1</sup>.

In fortlaufenden cerebralen Kaninchen- (Meerschweinchen-) Passagen werden die NEGRI-Körper allmählich immer kleiner, undifferenzierter, spärlicher. Das geht, wie erwähnt, manchmal sehr schnell vor sich, manchmal dauert es sehr, sehr viele Passagen lang. Wenn der betreffende Stamm durch sehr zahlreiche cerebrale Überimpfungen schließlich zum Virus-fixe geworden war, so verlor er nach der Ansicht älterer Forscher die Fähigkeit, NEGRI-Körper zu bilden.

Wir sind heute diesbezüglich anderer Ansicht. Sehr sorgfältige Arbeiten, vorwiegend französischer Forscher, haben gezeigt, daß auch dem Virus-fixe die Fähigkeit zukommt, NEGRI-Körper zu bilden, und das sogar sehr häufig. Allerdings finden sich die NEGRI-Körper doch nicht so regelmäßig wie bei der Straßenvut, sie sind spärlicher, meist auch kleiner, und weisen nur sehr selten ausgeprägte Innenkörperchen und Innenstrukturen auf. Auch finden sie sich in der Regel nicht wie bei Straßenvut vorwiegend im Ammonshorn, sondern in anderen Hirnpartien. Auch bei Virus-fixe-Wut entstehen die ersten in der Nähe des Zentralkanal (MURATOWA), und man findet sie ganz regelmäßig im basalen Opticuskern (NICOLAU und KOPCZIOWSKA); dort sind sie nach Angabe dieser Forscher reichlich vorhanden, groß, mit deutlichen Innenkörperchen, während sie im Ammonshorn manchmal ganz fehlen, meist aber als kleine, wenig differenzierte Körperchen in geringer Zahl vorhanden sind.

Es war ja von einzelnen Forschern schon früher behauptet worden, daß sich auch bei der Virus-fixe-Infektion spärliche NEGRI-Körper finden lassen (NEGRI, BERTARELLI, LENTZ, JOSEF KOCH, WILLIAMS und LOWDEN, MANOUÉLIAN, AUGSBURGER usw.). Aber das gelang eben nur unregelmäßig und bedeutend seltener als bei Straßenvut. LENTZ, dessen Untersuchungsreihe noch die besten Ergebnisse aufwies, fand sie in 50—60% der untersuchten Gehirne, während man sie bei Straßenvut, wie bereits erwähnt, in etwa 95% der Untersuchungen nachweisen kann. Da der Nachweis der NEGRI-Körper diagnostisch bei Virus-fixe keinen Wert hatte und die Körperchen sich zu genaueren Studien der Innenstrukturen infolge ihrer Kleinheit und Undifferenziertheit nicht eigneten, so beschäftigte man sich wenig damit, sie aufzufinden, und es geriet allmählich in Vergessenheit, daß sie bei Virus-fixe doch auch vorkommen (s. KRAUS, GERLACH, SCHWEINBURG, S. 46). Erst die sehr wichtigen Versuche von NICOLAU und KOPCZIOWSKA haben den Nachweis der NEGRI-Körper bei der Virus-fixe-Infektion wieder in den Vordergrund des

<sup>1</sup> Näheres darüber siehe SCHWEINBURG: Virchows Arch. 265, 210 (1927).



Interesses gebracht. Diese Forscher suchten einen Weg, um Virus-fixe in Straßenvut zurückzuverwandeln. Sie impften das Virus-fixe stets von Nerv zu Nerv und fanden nach langen Reihen derartiger Passagen, daß sich zunächst kleine, später auch größere NEGRI-Körper im basalen Opticuskern mit Regelmäßigkeit finden ließen; im Ammonshorn traten sie schließlich auch auf, waren dort aber meist klein und undifferenziert. Wenn man ein solches lange Zeit von Nerv zu Nerv geimpftes Virus-fixe, das also die Fähigkeit, NEGRI-Körper zu bilden, erlangt hat, nunmehr cerebral weiterimpft, so lassen sich die Körper noch durch einige Passagen unverändert nachweisen, dann werden sie allmählich kleiner und spärlicher und sind nach weiteren Passagen nur mehr sehr schwer zu finden.

Diese Befunde lenkten neuerlich die Aufmerksamkeit der Forscher auf das Vorkommen der NEGRI-Körper bei Virus-fixe-Infektion. So fanden LEVADITI und SCHÖN, daß das Virus-fixe des PASTEUR-Institutes in Tunis regelmäßig auch bei den gewöhnlichen cerebralen Passagen NEGRI-Körper bildet. Das gleiche konnten dann LÉPINE und SAUTTER für das Virus-fixe Sassari zeigen. PALAWANDOW, SEREBRENNAJA und PUGATSCH zeigten für ihren Virus-fixe-Stamm, daß sich bei Zieseln, Hunden, Igel, Mäusen in 100% NEGRI-Körper finden lassen, bei Ratten in 80%, bei Meerschweinchen in 75%. Der Nachweis bei Kaninchen gelang ihnen allerdings nicht. Schließlich zeigten, wie bereits erwähnt, NICOLAU und KOPCZIOWSKA in sehr sorgfältigen Arbeiten, daß jedes Virus-fixe bei jeder Art von Infektion NEGRI-Körper bildet und daß man sie im basalen Opticuskern regelmäßig und mit guter Innenstruktur finden kann. JONNESCO fand sie dann bei mit Virus-fixe infizierten Igel ebenfalls regelmäßig; PROCA und JONNESCO beschreiben einen Virus-fixe-Stamm, der immer NEGRI-Körper bildet und halten das für eine Mutation. Nach dem eben Gesagten ist das aber nicht anzunehmen, da ja offensichtlich den meisten Virus-fixe-Stämmen die Eigenschaft zukommt, kleine NEGRI-Körper zu bilden.

Mir scheinen diese Feststellungen sehr wichtig. Wenn wir auch mit ANDO der Ansicht sind, daß im allgemeinen große, gutdifferenzierte NEGRI-Körper vor allem dem Straßenvirus zukommen, kleine mit fehlenden oder wenig ausgebildeten Innenkörpern dem Virus-fixe, so steht nach den neueren Arbeiten jedenfalls fest, daß die Fähigkeit, NEGRI-Körper zu bilden, nicht nur dem Straßenvirus, sondern auch dem Virus-fixe zukommt. Damit ist wieder einer der angeblich so grundlegenden Unterschiede zwischen den beiden Virusarten gefallen. Damit ist aber auch ein Beweis, den die Anhänger der Degenerationstheorie der NEGRI-Körper anführen, zunichte geworden; es wurde immer wieder behauptet, daß das Fehlen der Körperchen bei der Virus-fixe-Infektion es sicher mache, daß sie kein Entwicklungsstadium eines Parasiten sein können.

Nachdem wir jetzt Bau und Vorkommen der NEGRI-Körper kurz erörtert haben (Genaueres darüber siehe bei PAUL und SCHWEINBURG, bei DWIJKOFF und BOGASLOWSKY, bei SZAVATEJEFF und SZIDOROFF sowie in den großen Referaten), müssen wir versuchen, klarzustellen, was diese Körperchen eigentlich sind.

Ein Teil der Forscher hält die Körperchen für Degenerationsprodukte der erkrankten Ganglienzellen; LENTZ und MARX glauben, daß sie aus degenerierten Kernen der Ganglienzellen entstehen. ACTON und HARWEY, SAN FELICE, BENEDEK und PORSCHE leiten sie von den Nukleolen der Ganglienzellen ab. Mit diesen Theorien der Entstehung der NEGRI-Körper haben sich PAUL und SCHWEINBURG gründlich auseinandergesetzt und sie ausführlich widerlegt. Ihre Beweise

für die Unhaltbarkeit der nukleären und nukleolären Abstammung der NEGRI-Körper mögen im Original nachgelesen werden. Hier sei ganz kurz erwähnt, daß in großen Ganglienzellen, deren Kern und Nucleolus erhalten sind, oft bis zu 20 NEGRI-Körperchen in verschiedenster Größe und Lagerung vorkommen können; es müßten hier also ebensoviele Nukleolen aus dem Kern zu verschiedenen Zeiten ausgestoßen worden sein. Tatsächlich hat aber jede Ganglienzelle nur einen Nucleolus, alle Histologen geben übereinstimmend an, daß (vom Augenblick der Zellteilung abgesehen) mehrere Nukleolen nicht vorkommen und daß eine Regeneration eines ausgestoßenen Nucleolus im Kern völlig unmöglich ist. Woraus sollten also die zahlreichen NEGRI-Körper *einer* Zelle entstehen, die noch dazu immer Kern und Kernkörperchen besitzt? Weiters wurde von PAUL und SCHWEINBURG auf Grund des färberischen Verhaltens gezeigt, daß kein Bestandteil des NEGRI-Körperchens chromatinartige Substanzen enthält. Es enthält aber auch kein Kernplastin, ebensowenig aber auch plasmatisches Basi- oder Oxyplastin. Weiters ist darauf hinzuweisen, daß bei allen Färbungen (mit Ausnahme der 3 von BENEDEK und PORSCHKE angegebenen) der Nucleolus sich ganz anders färbt als die NEGRI-Körper; ferner daß die Körperchen oft weit größer sind als die Kernkörperchen und selbst die Kerne. Am wichtigsten erscheint mir freilich die Tatsache, daß die NEGRI-Körper sich vor allem dort finden, wo die pathologisch-histologische Veränderung der Zelle sehr gering oder überhaupt nicht nachweisbar ist, während sie sich in schwer veränderten Ganglienzellen niemals finden. Schließlich können die extracellulären NEGRI-Körper nicht von Kernen oder Kernkörperchen abstammen.

Was hier gegen die Möglichkeit einer Entstehung der NEGRI-Körper aus Nucleolus oder Nucleus schlagwortartig angeführt wurde, spricht in gleicher Weise gegen die Annahme, sie seien durch umschriebene Entartung des Protoplasmas der Ganglienzellen, gleichzeitig an vielen Stellen, hervorgerufen. In dieser Art faßte SCHÜTZ die Entstehung der GUARNERISCHEN Körperchen, HÖFER die NEGRI-Körperbildung auf. Führende Vertreter der normalen und pathologischen Histologie sind übereinstimmend der Ansicht, daß es eine Degeneration des Zellplasmas, die scharf umschrieben und begrenzt an verschiedenen Stellen des Protoplasmas gleichzeitig auftritt und dort Gebilde mit außerordentlich mannigfaltiger und komplizierter Struktur schafft, bei keiner Krankheit gibt. Das muß natürlich hier um so mehr gelten, als das Protoplasma der NEGRI-Körper führenden Ganglienzellen des Ammonshorns anscheinend keinerlei Zeichen von Degeneration zeigt und insbesondere die NISSL-Struktur der Zellen fast immer tadellos erhalten ist.

Auch für die von GOODPASTURE vertretene Ansicht, die NEGRI-Körper stammten stets einesteils von degenerierten Neurofibrillen (die acidophile Grundsubstanz), zum anderen Teil von degenerierten Mitochondrien (die basophilen Innenstrukturen), gelten die gleichen Gründe der Ablehnung.

Ebenso ist es nicht möglich, sich der Ansicht anzuschließen, die NEGRI-Körper könnten aus phagozytierten Gliakernen entstanden sein (ACHUCARRO, BENEDEK und PORSCHKE). Gliakerne innerhalb und außerhalb der Ganglienzellen färben sich stets mit basischen Farbstoffen, die Grundsubstanz der NEGRI-Körper ist immer acidophil. Die durch Neuronophagie in die Ganglienzellen geratenen Gliakerne sind stets als solche zu erkennen; ganz abgesehen davon, daß im Ammonshorn die Neuronophagie sehr selten ist und ihr Grad der Zahl

der NEGRI-Körper durchaus nicht parallel geht. Bei der Virus-fixe-Wut nimmt die Neuronophagie weit höhere Grade an als bei Straßenwut und gerade da sind im Ammonshorn die NEGRI-Körper selten und klein. Schließlich müßten auch bei Entstehung aus Gliakernen die NEGRI-Körper oder wenigstens einer ihrer Bestandteile positive Nuclealreaktion geben; es wurde bereits früher gesagt, daß das nicht der Fall ist. COVEL und DANKS glauben in neuerer Zeit, daß die NEGRI-Körper aus der NISSL-Substanz und aus basophilen Anteilen des Kernes entstehen. Ich glaube nicht, daß ich diese Ansicht neuerlich zu widerlegen brauche. Alles, was bisher gegen die Abstammung der NEGRI-Körper aus degenerierten Zellbestandteilen gesagt wurde, spricht gegen diese Auffassung, die sich ja kaum von der GOODPASTURES unterscheidet.

Erwähnt sei noch die Auffassung von NICOLAU und KOPCZIOWSKA. Nach ihnen sind die NEGRI-Körper defensive Bilder der Ganglienzelle als Reaktion auf den eingedrungenen Erreger. Die Zelle degeneriert und wird nekrobiotisch. Die dabei entstehenden Phasen wären folgende: Zunächst Agglutination der NISSL-Körperchen, dann Flockenbildung dieser mit Bildung chromatophiler Massen, weiters Ordnung und Abrundung dieser basophilen Körperchen, die in einer vierten und letzten Phase oxyphil werden. Ich muß gestehen, daß ich bei aller Hochachtung vor diesen so verdienten Forschern für derart gekünstelte Auffassungen keinerlei Verständnis aufbringen kann; solche Annahmen lassen sich in Schnitten nicht erweisen. Alles, was früher gegen die degenerative Entstehung der NEGRI-Körper angeführt wurde, spricht auch gegen die Ansicht von NICOLAU und KOPCZIOWSKA und soll hier nicht wiederholt werden.

Zusammenfassend möchte ich sagen: Gegen die Auffassung der NEGRI-Körper als Degenerationsprodukte der Ganglienzelle oder irgendeines Teiles dieser Zelle spricht: 1. die NEGRI-Körper finden sich fast ausschließlich in gut erhaltenen Zellen mit tadelloser NISSL-Struktur, normal gefärbtem Kern und Nucleolus, sie fehlen in allen schwer degenerierten Ganglienzellen; 2. die NEGRI-Körperchen sind gegen das sie umgebende Protoplasma, das anscheinend ganz unverändert ist, scharf abgegrenzt. 3. Ihre Größe übertrifft oft weit die des Kernes und Nucleolus. 4. Ihre Form ist durch die Umgebung weitgehend beeinflußt, sie passen sich in ihrer Gestalt ihrer Umgebung an. 5. Nach ihrer Färbbarkeit (besonders bei Einfachfärbungen, siehe PAUL und SCHWEINBURG) enthalten sie weder Kernchromatin noch Kernplastin, aber auch kein plasmatisches Basi- oder Oxyplastin. Sie dürften also aus keiner Substanz bestehen, die im Kern oder Plasma der Ganglienzelle vorkommt. 6. In ihrem sehr komplizierten, aber grundsätzlich immer gleichen Bau, ähneln sie nicht im Entferntesten irgendeiner bekannten Art von Degeneration. 7. Ihr sicheres extracelluläres Vorkommen kann durch keinerlei Art von Zelldegeneration erklärt werden.

Wenn nach dem eben Gesagten die NEGRI-Körper nicht durch Degeneration irgendeines Zellbestandteiles entstanden sein können, so dürften sie wohl mit dem Wuterreger selbst in irgendeiner Weise zusammenhängen.

NEGRI hielt sie, wie bereits eingangs erwähnt, für die Erreger der Wut und glaubte, einen regelrechten Entwicklungszyklus bei ihnen nachweisen zu können; er reihte sie in die Gruppe der Protozoen ein. Für die parasitäre Natur der Gebilde spricht nach FROSCHE: Das nachgewiesene ausschließliche Vorkommen bei Wut; ihr regelmäßiges Auftreten in fast jedem Fall von natürlicher oder

experimenteller Straßenwut; ihr ausschließliches Vorkommen im Zentralnervensystem; der Besitz einer typischen Innenstruktur; ihr Vorkommen fast ausschließlich in Nervenzellen, deren Protoplasma, Kern und Kernkörperchen gut erhalten sind, während sie gerade in schwer degenerierten Zellen fehlen; ihre Form, die sich, je nach der Lage, der Umgebung anpaßt.

Gegen die parasitäre Theorie spricht nach FROSCHE: Ihr stetes Fehlen in sicher virulentem Material (periphere Nerven, Speichel usw.), ihr äußerst seltenes Vorkommen im Rückenmark und in der ebenfalls stets virulenten weißen Hirnsubstanz; ihr Fehlen auch in der grauen Substanz, sogar im Ammonshorn, während der Inkubationszeit, wenn das Gehirn bereits stark virulent ist. Die Filtrierbarkeit des Wutvirus; selbst die kleinsten NEGRI-Körper sind zu groß, um durch Bakterienfilter durchgehen zu können; der Virulenzgrad der einzelnen Hirnteile steht in keinem Zusammenhang mit der Zahl der dort vorkommenden NEGRI-Körper; bei scharfem Zentrifugieren müssen wohl alle Körperchen in den Bodensatz gehen; trotzdem ist auch die darüberstehende Flüssigkeit virulent.

Nach JOSEF KOCH wären diese Gründe gegen die parasitäre Natur der NEGRI-Körper wohl stichhaltig. Sie würden aber wegfallen, wenn es gelänge, noch kleinere Formen als die kleinsten NEGRI-Körper im Gehirn und Rückenmark wutkranker Tiere nachzuweisen und ihre Beziehung zu den NEGRI-Körpern in befriedigender Weise aufzuklären.

BABES und JOSEF KOCH haben nun bei Straßenwut solche Gebilde regelmäßig gefunden; sie fehlen stets im normalen oder anderweitig erkrankten Zentralnervensystem, sind also für Straßenwut charakteristisch. Es sind kleinste, immer runde Körnchen, deren Größe sehr wechselt. Bald sind es Pünktchen eben an der Grenze der Sichtbarkeit, bald erreichen sie die Größe eines Staphylococcus. Sie liegen im Protoplasma der Ganglienzellen, niemals im Kern, bald einzeln, bald in Diploform, bald in kurzen Ketten; manchmal liegen sie auch extracellulär; sie sind hie und da von einem hellen Hof umgeben. Oft ist das Protoplasma der Zellen ganz von ihnen erfüllt, oft aber sind nur einige derartige Körnchen in der Zelle nachweisbar; sie halten sich, soweit sie nicht extracellulär liegen, strenge an die Zellgrenzen. *Sie verhalten sich färberisch bei jeder Färbung wie die Grundsubstanz der NEGRI-Körper.* Sie finden sich reichlich auch in Zellen, die größere Körperchen enthalten; sie finden sich nicht nur im Ammonshorn, sondern fast überall in der grauen Substanz; sie finden sich in gut erhaltenen und in schwer degenerierten Ganglienzellen. Die größeren kokkenartigen Gebilde sind von kleinsten NEGRI-Körpern nicht zu unterscheiden. KOCH fand diese Gebilde mit den Färbungen von HEIDENHAIN und KROGH, PAUL und SCHWEINBURG konnten sie mit allen gebräuchlichen Färbemethoden nachweisen. In ihrer Arbeit ist ausführlich dargelegt, *daß sie nach Form, Größe und Färbbarkeit nichts anderes sein können als Vorstufen der NEGRI-Körper* (s. darüber auch JOSEF KOCH, SHORTT und LAHIRI, MURATOWA, DWJKOFF und BOGASLOWSKY).

Damit wären die oben angeführten Gründe, die gegen die parasitäre Natur der NEGRI-Körper sprechen, widerlegt. Diese kleinsten Körnchen finden sich bereits im Inkubationsstadium, sie finden sich auch dort, wo trotz vorhandener Infektiosität keine NEGRI-Körper vorkommen, vor allem auch im Rückenmark. Sie sind zweifellos imstande, Bakterienfilter zu passieren, sie sind nach Zentrifugieren noch in der Flüssigkeit zu finden. Schließlich konnte sie SCHWEINBURG in fast allen Fällen NEGRI-negativer Straßenwut im Ammonshorn auf-

finden. Daß diese Granula auch bei Virus-fixe-Wut sich regelmäßig nachweisen lassen, spricht ebenfalls für die ätiologische Bedeutung.

Die Entwicklung scheint so vor sich zu gehen, daß die kleinsten Körnchen allmählich an Größe zunehmen, bis sie etwa Staphylokokkengröße erreicht haben, dann tritt in ihnen ein kleines stark lichtbrechendes Körnchen auf, womit der Übergang zum NEGRI-Körper vollzogen ist. Die Gründe, die diese Annahme und den angenommenen Zyklus der Entwicklung wahrscheinlich machen, müssen bei PAUL und SCHWEINBURG, S. 196 und 206f. nachgelesen werden (s. auch MURATOWA und SHORTT). Aus Schnittpräparaten den Werdegang eines Gebildes entnehmen zu wollen, ist wohl immer gewagt. Aber solange die Kultur des Wuterregers nicht gelungen ist, bleibt keine andere Möglichkeit. Auf Grund zahlreicher Übergangsbilder und der bei jeder Färbung vorhandenen färberischen Übereinstimmung der kleinsten Granula mit der Grundsubstanz der NEGRI-Körper glauben PAUL und SCHWEINBURG, daß aus dem einzelnen Körperchen zuerst durch Größenzunahme, dann durch Auftreten eines Innengebildes das ganze NEGRI-Körperchen entsteht, das sich dann allmählich vergrößert und differenziert. Sie sind also Gegner der Chlamydozoentheorie, die von VOLPINO, JOSEF KOCH, und in neuerer Zeit, wenn auch in etwas abweichender Form, von MANOUÉLIAN und VIALA vertreten wird. Nach diesen Forschern wäre die Innenstruktur mit dem Wuterreger identisch, der Rest des NEGRI-Körperchens würde von der Zelle als Abwehrreaktion gegen den eingedrungenen Erreger beige stellt. Dieser Ansicht gegenüber wiesen PAUL und SCHWEINBURG darauf hin, daß die kleinsten Granula stets acidophil sind, also mit der Grundsubstanz der NEGRI-Körper färberisch gleich, nicht aber mit den stets basophilen Innenstrukturen. Auch wären nach dieser Auffassung die extracellulären NEGRI-Körper nicht erklärlich (Näheres s. dort). LEVADITI und seine Mitarbeiter vertreten in zahlreichen älteren und neueren Arbeiten den gleichen Standpunkt wie PAUL und SCHWEINBURG. Auch sie glauben, daß bereits das kleinste eben sichtbare oxyphile Körnchen spezifisch für Wut ist und halten es für eine Spore; das ausgebildete NEGRI-Körperchen wäre der Pansporoblast der *Glugea lyssae*, wie sie den Wuterreger nennen. Es gehe ein ganz typischer Entwicklungszyklus vor sich, vom kleinsten Körnchen über kleine leuchtende Cysten bis zum Pansporoblasten; es gebe freilich auch eine andere Art der Entwicklung, bei der im Inneren des Parasiten (?) kokken-faden-spirillenähnliche Gebilde entstünden. REMLINGER glaubt, den von LEVADITI und MEZGER angenommenen Entwicklungszyklus bestätigen zu können.

SEREBRENNAJA und PUGATSCH glauben, wie schon seinerzeit NEGRI, daß es sich beim Erreger der Tollwut um ein Protozoon handeln muß, das einen ganz bestimmten Zyklus der Entwicklung durchmacht; die gleiche Ansicht vertreten MURATOWA, DWJKOFF und BOGASLOWSKY, SZAVATEJEFF und SZIDOROFF. Auch SCHÜKRÜ, früher ein Anhänger der degenerativen Entstehung der NEGRI-Körper, neigt jetzt dieser Ansicht zu. Gegen die Protozoennatur der NEGRI-Körper spricht allerdings einiges. Sie haben kein als Kern anzusprechendes Gebilde (Chromatinkorn), da allen Teilen des NEGRI-Körperchens die Nuclealreaktion fehlt. Protozoen haben stets ein basophiles Protoplasma und ein acidophiles Chromatinkorn. Die NEGRI-Körper haben eine acidophile Grundsubstanz und basophile Innenstrukturen, denen kein Kerncharakter zukommt. Die Möglichkeit, daß der Wuterreger ein pflanzlicher, vielleicht den Hefen nahestehender Parasit sein könnte, wie dies PAUL und SCHWEINBURG, SHORTT

in Erwägung gezogen haben, ist nicht von der Hand zu weisen und wäre weiterer Untersuchungen wert. Freilich wird sich diese Frage kaum lösen lassen, bevor die Kultur des Erregers geglückt ist.

*Wir glauben am Ende dieses Abschnittes feststellen zu können: Der Wuterreger hat mikroskopisch sichtbare Entwicklungsstadien. Die wohl aus unsichtbaren Vorstufen entstehenden kleinsten BABES-KOCHSchen kokkenartigen Gebilde sind die erste, gerade sichtbare Phase der Entwicklung. Aus ihnen läßt sich durch Größenzunahme und Innendifferenzierung zwanglos die Entwicklung bis zum größten, kompliziert gebauten NEGRI-Körper verfolgen, das als Ganzes ein Stadium (Endstadium?) der Entwicklung des Parasiten darstellt. Alle Versuche, die Entstehung der NEGRI-Körper durch Zelldegeneration zu erklären, haben keine Berechtigung. Es ergibt sich auch kein Anhaltspunkt, daß der Erreger in die Gruppe der Chlamydozoen einzureihen wäre. Welcher Gruppe von Mikroorganismen der Wuterreger angehört, läßt sich derzeit nicht mit Bestimmtheit sagen.*

### Über die Züchtung des Wutvirus.

Über frühere Züchtungsversuche verschiedener Art ist in LUBINSKI und PRAUSNITZ, S. 41f., eingehend berichtet. Dort findet sich auch eine vortreffliche Kritik der angeblich gelungenen Kulturversuche, besonders auch der Verfahren von NOGUCHI, das seinerzeit so großes Aufsehen erregte, und von CARONIA und SIDONI, die sich an die bekannten Versuche dieser Forscher zur Züchtung des Scharlachvirus anschließen. Der Ansicht von LUBINSKI und PRAUSNITZ, daß von den vielen Züchtungsversuchen des Lyssavirus auch nicht einer der Kritik standhält, kann nur voll beigepflichtet werden, obwohl alle möglichen Nährböden und alle Arten von Gewebeskultur verwendet wurden.

WALDHECKER hat dann neue Züchtungsversuche unternommen. Versuche das Wutvirus in Symbiose mit nichtpathogenen Mikroorganismen zu kultivieren, wie dies SILBER und WOHUSTROWA für das Pockenvirus angegeben haben, führten zu keinem Ergebnis, ebensowenig solche auf einem Eigelbnährboden ebenfalls in Symbiose mit anderen Keimen. Auch auf der Chorio-Allantois des Hühnerembryos (von GOODPASTURE, WOODRUFF und BUDDINGH erfolgreich zur Züchtung des Vaccinevirus benützt), im überlebenden Embryonalgewebe, im überlebenden Krebsgewebe unter anaeroben Bedingungen, im wachsenden Krebstumor usw. mißlangen die Züchtungsversuche durchwegs. STOEL versuchte in Zellkulturen, die lebende Zellen von embryonalen Hühnerhirngewebe und Kaninchenplasma enthielten, Straßenvirus zur Vermehrung zu bringen. Angeblich sind 5 Passagen gelungen. Es scheint aber sehr fraglich, ob diese wenigen gelungenen Passagen genügen, um eine *Vermehrung* des Virus mit Sicherheit annehmen zu können; es könnte sich auch um bloße Konservierung des übertragenen Virus handeln, das ja auch in starker Verdünnung noch die Krankheit hervorruft.

ISABOLINSKY, LEWZOFF, TSCHERNIAK behaupten, daß ihnen in flüssigen Hefekulturen, ja auch auf Agarplatten mit Hefekulturzusatz die Züchtung des

*Anmerkung während der Korrektur:* Inzwischen wurde mir ein Referat einer russisch erschienenen Arbeit von AKKER bekannt. Dieser hat die Züchtungsversuche ISABOLINSKYS und seiner Mitarbeiter nachgeprüft, konnte aber die Erfolge nicht bestätigen. Weiters ist eine Arbeit von KANAZAWA erschienen, die über gelungene Züchtung des Lyssavirus in Thyrodelösung in Gehirnaufschwemmung eines Kaninchenembryos berichtet, die sich serienweise fortzuchten läßt.

Wutvirus gelungen sei. Das erstere Verfahren ist mit dem von SILBER und WOSTRUCHOWA, mit welchem WALDHECKER nur Mißerfolge hatte, fast identisch. Da die Forscher angeben, daß die Virulenz mit fortlaufender Überimpfung zunimmt, so muß angenommen werden, daß es bei diesem Züchtungsverfahren tatsächlich zur Vermehrung des Wutvirus kommt. Nachprüfungen der Methode, die äußerst wichtig und wohl auch von großer Bedeutung für die Wutschutzimpfung wären, sind mir nicht bekannt geworden.

## 6. Physikalische und chemische Eigenschaften des Wuterregers.

Bei allen chemischen und physikalischen Einwirkungen auf das Virus muß man sich bei Beurteilung der Versuchsergebnisse stets vor Augen halten, daß es sich niemals um den Einfluß auf das noch nicht rein dargestellte Virus, sondern um Beeinflussung von virushältigem Gehirn oder Rückenmark handelt. Bei allen derartigen Versuchen wäre daher unbedingt anzugeben, ob mit Hirn- oder Rückenmarkstückchen oder mit Aufschwemmungen (wie stark?) gearbeitet wurde, was leider häufig unterlassen wird.

PASTEUR verwendete zur Schutzimpfung Rückenmark von Virus-fixe-Kaninchen, welches über Ätzkalistangen im Dunkeln bei 20° verschieden lange Zeit getrocknet war; er fand die Virulenz unter diesen Bedingungen nach 10 bis 15 Tagen erloschen. Verwendete er 8 Tage getrocknetes Mark, so erkrankte nur ein Teil der Versuchstiere, jedoch mit verlängerter Inkubation; bei Trocknung durch 5 Tage erkrankten alle Tiere, aber ebenfalls verspätet. Die Inkubation des 3tägig getrockneten Markes war die gleiche wie die des frischen. Die von allen diesen Tieren überimpften Passagetierte zeigten wieder normale Inkubationszeit. PASTEUR schloß daraus, daß es sich nicht um eine Abschwächung des einzelnen Keimes, sondern um ein allmähliches Zugrundegehen der Erreger handle; dieses beginne an der Oberfläche des Rückenmarkes, greife je nach der Dauer der Austrocknung in immer tiefere Schichten über, so daß bei länger getrocknetem Rückenmark eben weniger Keime überimpft würden als bei kürzer getrocknetem.

REMLINGER u. a. fanden das Virus-fixe-Rückenmark schon nach 5—4tägiger Austrocknung avirulent (s. aber Änderung des Charakters des Virus-fixe in den einzelnen Instituten und im Laufe der Jahre). Außer der Austrocknungszeit ist auch noch die Temperatur, die Luftfeuchtigkeit und der Sauerstoffgehalt der Luft von Bedeutung.

Schonend und rasch ausgeführte Trocknung ergibt aber, nach Angabe mehrerer Forscher (MIESSNER, KLIEM, KAPFBERGER) ein Präparat, dessen Virulenz durch viele Monate erhalten bleibt. Das zerriebene Material wurde durch 24 Stunden in 1/2 cm hoher Schicht im FAUST-HEIMschen Apparat bei 39° getrocknet. Eine andere Methode wandte VANSTEENBERGHE an: Er trocknete den dünn auf Glasplatten aufgestrichenen zermahlenden Gehirn-Rückenmarksbrei unter Lichtabschluß. Das Präparat, welches er auf diese Weise erhielt, war 9 Monate wirksam.

Die Lebensdauer des Wuterregers läßt sich verlängern, wenn die Verarbeitung des Materials bei tiefen Temperaturen —8 bis —15° ausgeführt wird. HARRIS trocknete ein zerriebenes Gehirn-Rückenmark im Vakuumexsiccator über Schwefelsäure bei —15°; seine Wirksamkeit entsprach nach 500 Tagen

noch der eines Markes, das nach PASTEUR 3 Tage getrocknet war. Dem Fehlen des Sauerstoffs dürfte auch eine Rolle beim Erhaltenbleiben der Virulenz zukommen; denn HÖGYES fand, daß diese rasch erlosch, wenn man durch eine virulente Gehirnaufschwemmung einen Luftstrom hindurchsaugte.

Die gebräuchlichste Methode zur Konservierung des Lyssavirus, schon von ROUX angegeben und zuerst von CALMETTE planmäßig eingeführt, ist die Aufbewahrung in Glycerin. Das Wiener Institut verwendet MERCKSches Glycerin, zur Hälfte mit aqua dest. verdünnt, und hebt alle Vira in dieser Flüssigkeit auf. In dem unzerkleinert in Glycerin eingelegten Gehirn läßt sich das Virus viele Monate lebend erhalten. Gehirne, die in Glycerin bei  $-8^{\circ}$  aufbewahrt wurden, zeigten bei Überimpfung nach 400—500 Tagen gleichbleibende, verlängerte oder sogar verkürzte Inkubation. Ein Stamm, der erst nach 722 Tagen überimpft wurde, wies eine Inkubationsverlängerung von nur 2 Tagen gegenüber der vorangegangenen Passage auf. Die Resistenz der einzelnen Vira gegen das verdünnte Glycerin ist aber sehr verschieden. Durchschnittlich erhalten sie sich in dieser Flüssigkeit bei tiefen Temperaturen etwa ein Jahr lebend. Wir haben wiederholt Stämme in der Hand gehabt, die nach 18 bis 20 Monaten noch virulent waren, aber nicht allzuseiten auch solche, die sich nach 240—300 Tagen nicht mehr überimpfen ließen. Auch die Virus-fixe-Stämme der einzelnen Institute sind in bezug auf ihre Resistenz gegen Glycerin sehr verschieden; die Eigenschaften jedes Virus-fixe sollen nach REMLINGER wiederholt überprüft werden.

Sicher besteht aber eine abschwächende Wirkung des Glycerins auf das Wutvirus. RODET und GALAVIELLE fanden, wenn sie das Wuthirn bei Laboratoriumstemperatur in Glycerin aufbewahrten, in den ersten Tagen eine leichte Abschwächung der Virulenz. Diese blieb dann 10 Monate konstant, erlosch aber dann plötzlich vollständig. Dabei wurde die Hirnrinde, in die das Glycerin früher eindringt, rascher avirulent. In dem umgebenden Glycerin ließ sich das Virus nachweisen, ebenso in einem zweiten darin befindlichen normalen Gehirn (REMLINGER). Bei diesem Vorgang dürfte es sich um eine post-mortale Autolyse handeln, bei welcher das Lyssavirus frei wird, in das Glycerin und von diesem in das Normalhirn eintritt. Über die Diffusion und Dialyse des Lyssavirus siehe LUBINSKI-PRAUSNITZ, S. 46 und 47. Die Abschwächung in Glycerin erfolgt ziemlich sicher durch allmähliche Verringerung der Keimzahl; je größer das aufgehobene Stück, desto länger bleibt infolge geringerer Keimverminderung die Virulenz erhalten. Gegen die Schädigung des einzelnen Keimes spricht die lange Dauer der Virulenz des Gehirns im Glycerin und das Fehlen einer Virulenzabschwächung im Verdünnungsversuch.

Mechanischen Einwirkungen gegenüber ist das Lyssavirus ziemlich widerstandsfähig. Einen Druck von 6—8 Atm. vertrug es 60 Stunden lang ohne Schädigung (CELLI); Versuche von BARATT zeigen, daß durch 11 Stunden fortgesetztes Zermahlen mit sterilem Sand die Virulenz nicht verändert; wurde jedoch das Gehirn in flüssiger Luft gefroren und ohne Sandzusatz gemahlen, so ergab sich ein Erlöschen der Virulenz nach 3 Stunden.

Über den Einfluß der Wärme gibt folgende Tabelle aus LUBINSKI und PRAUSNITZ Aufschluß.



Die Virulenz eines Wuthirnes bleibt erhalten unter Abschluß von Licht und Luft:

bei 23°	28—33 Tage	(HÖGYES)
bei 24—35°	20—22 „	„
bei 35—48°	24 Stunden	(HELMANN)

Sie wird zerstört

bei 45°	in 24 Stunden	(HÖGYES)
bei 50°	in 1 Stunde	„
bei 52—58°	in 1/2 Stunde	„
bei 60°	in 5 Minuten	(CUMMING)
bei 100°	in 2 Minuten	„

Kälte wirkt konservierend. LÉPINE betont die langsam abschwächende Wirkung des Glycerins und zieht das Einfrieren des Gehirnes ohne jeden Zusatz bei  $-10^{\circ}$  zur längeren Konservierung vor. Dagegen geben REMLINGER und BAILLY an, daß das Virus beim Einfrieren 25 Monate virulent bleibe, in Glycerin und bei  $+6^{\circ}$  aufbewahrt, aber jahrelang.

Licht und direkte Sonnenbestrahlung schädigen das Virus erst nach längerer Einwirkung (14stündige Sonnenbestrahlung machte nach CELLI das Virus avirulent).

PHISALIX fand eine Virus-fixe-Aufschwemmung 1:200, die durch 30 Min. mit einer starken Hg Quarzlampe bestrahlt worden war, avirulent. SANKARAN und BEER bestrahlten eine 5%-Virus-fixe-Emulsion mit einer Quecksilberdampflampe; die Emulsion war nach 10 Min. abgetötet. Intramuskulär infizierte Kaninchen konnten nach VOLPINO, MARGANI, MARCUSO durch ultraviolette Sofortbestrahlung im Nacken hie und da gerettet werden. Röntgenstrahlen erwiesen sich als unwirksam (HÖGYES). Kurzwellen töten nach noch unveröffentlichten Versuchen, die in unserem Institut durchgeführt werden, das Virus in vitro in kurzer Zeit ab. Kaninchen, die mit schwachen, aber sicher wirksamen Virus-fixe-Dosen cerebral infiziert waren, konnten manchmal, aber nicht regelmäßig, am Leben erhalten werden, wenn ihr Schädel sofort nach der Infektion und dann noch durch mehrere Tage mit Kurzwellen bestrahlt wurde.

Über die Ergebnisse der Radiumbestrahlung sind die Meinungen geteilt. TIZZONI und BONGIOVANNI, sowie SHIRNOFF gaben eine zerstörende Wirkung der radioaktiven Stoffe auf das Wutvirus an, die von REHNS und DANY, NOVI und CALABRESE aber nicht bestätigt werden konnte.

Die elektrische Dissoziation ergab eine negative Ladung des Wutvirus (McCARRISON, SANKARAN und BEER).

Eine große praktische Bedeutung hat der Einfluß des Carbols auf das Wutvirus. FERMI hat als erster die abschwächende Wirkung des Carbols geprüft und seine Versuche sind von WETHMAR u. a. bestätigt worden. FERMI verwendet eine 5%ige Aufschwemmung des Virus Sassari, die durch Zusatz von 1% Phenol abgeschwächt wurde, zur subcutanen Schutzimpfung. Auch die Methoden von PUNTONI, SEMPLE u. a. bedienen sich der Carbolwirkung. Ähnlich wie Carbol wirkt Formalin, das ebenfalls für Zwecke der Abschwächung bei der Schutzimpfung herangezogen wird (PLANTUREUX, VAN STOCKUM u. a.) (Näheres bei Impfmetho- den.) Nach LEGEZINSKY und MARKOWSKY verliert der Impfstoff von FERMI wegen seines hohen Carbolgehaltes nach 40—80 Tagen sein Immunisierungsvermögen.

Der Einfluß der verschiedenen chemischen Stoffe ist aus folgender Tabelle ersichtlich (LUBINSKI und PRAUSNITZ).

Desinfektionsmittel	Konzentration im Virusgemisch	Virus zerstört nach	Bemerkungen	Autoren
Sublimat . . . . .	0,5 <sup>0</sup> / <sub>100</sub>	2—3 Std.		BABES (5), WAUSCHKUHN
Kupfersulfat . . . . .	10%	5 Min.		DE BLASI u. TRAVALLI (2)
Kaliumpermanganat .	2%	1 Std.		WAUSCHKUHN
Schweflige Säure . .	2%	?		BOKAI u. SZILAGYI (zit. HÖGYES)
Salzsäure . . . . .	1%	.	Abschwächung nach 1 Stde.	WAUSCHKUHN
Chlorwasser . . . . .	2,5%	<sup>1</sup>		BOKAI u. SZILAGYI
Formaldehyd . . . . .	1%	5 Min.		WAUSCHKUHN
	0,08%	2 Std.		CUMMING (1)
Alkohol . . . . .	60%	5 Min.		WAUSCHKUHN
	70%	24 Std. (!)		CELLI
Phenol . . . . .	5%	50 Min.		DE BLASI u. TRAVALLI
	0,5%	2—3 Std.		BABES (5)
Kreselseifenlösung .	2,5%	15 Min.		WAUSCHKUHN
Eucalyptusöl . . . . .	25%	<sup>1</sup>		BOKAI u. SZILAGYI
Yatren . . . . .	1%	48 Std. b. 37 <sup>0</sup>		DAVID

GALLOWAY inaktivierte Virus-fixe-Emulsionen durch Proflavin und verwendete diese mit gutem Erfolg zur Immunisierung. Mittels Methylenblau konnte er filtrierte Emulsionen unwirksam machen. SHORTT und BROOKES beschreiben die große Empfindlichkeit des Virus-fixe gegen die photodynamische Wirkung selbst schwacher Methylenblaulösungen.

ALIVISATOS benutzte als virulenzabschwächendes Mittel Äther, den er verschieden lang auf das Wuthirn einwirken ließ; nach 24—36 Stunden trat noch keine Schädigung auf, nach 48—96 Stunden eine Abschwächung, nach 120 Stunden war das Virus abgetötet. CUNNINGHAM, NICOLAS, LAHIRI nehmen eine verschiedene Resistenz der Straßenwut- und Virus-fixe-Stämme gegen Äther an, wobei die Straßenwutstämme resistenter seien — eine Ansicht, die auch von REMLINGER, PALMOWITSCH und BAILLY vertreten wird. Nach YJENGAR und BEER bleiben große Stücke Virus-fixe-Hirn, auf die man Äther durch 84 Stunden einwirken läßt, in ihrer Virulenz unverändert, während kleine Stücke nach 72 Stunden abgeschwächt, nach 96 Stunden abgetötet werden (s. bei Impfmethode).

Galle, und zwar die gallensauren Salze, haben eine abtötende Wirkung auf das Virus (FRANTZIUS, LESIEUR, v. EISLER). Durch 4½stündige Einwirkung von Magensaft wurde das Virus avirulent (TIZZONI und CENTANNI). Speichel hat nach Angabe von WYRSIKOWSKI, CENTANNI, BABES und TALASESCU keinerlei Einfluß auf das Virus. Lipase aus Schweinepankreas tötet noch in 4000facher Verdünnung Virus-fixe ab, ebenso 0,1% HCl und 20fach verdünnte Diastase. Trypsin verändert die Virulenz des Virus nicht (HIRANO, KITASATO). Gegenüber Fäulnis ist das Wutvirus sehr widerstandsfähig. MAZZEI beschreibt einen Fall, in dem das Lyssavirus im verfaulten Material noch nach 69 Tagen lebend gefunden wurde.

<sup>1</sup> Abtötung erzielt, aber Zeit nicht bekannt.

Die Größe des Wutvirus haben YAOI, KANAZAWA, SATO durch Ultrafiltration mit  $0,1-0,15 \mu$  bestimmt. REMLINGER u. a. fanden, daß das Virus durch Berkefeldkerzen V hindurchgeht, nicht aber durch Berkefeld N und W oder Chamberlandkerzen. Dagegen geht nach GLUSMAN, SSOLOWJEW, PREDTETSCHENSKAJA das Virus-fixe auch durch Chamberlandkerzen  $L_2$  und  $L_3$  durch. Bei Impfung mit dem Filtrat entsteht häufig atypische Wut mit verlängerter Inkubation ohne Lähmungen, manchmal aber in Form von LANDRYScher Paralyse; das zeigt, daß ein großer Teil des Virus auf dem Filter zurückgehalten wird. Das beruht nicht nur auf der Größe des Virus, sondern es spielt die Adsorption durch das Filtermaterial dabei auch eine große Rolle; das Wutvirus wird von sauren, basischen und neutralen Kolloiden stark adsorbiert. Bei gemeinsamer Filtration mit dem invisiblen Virus der Maul- und Klauenseuche passieren nur wenige Wuterreger  $L_2$  und  $L_3$  und rufen die oben erwähnte Art von Lyssa hervor. Die Hauptformen des Virus sind nicht filtrierbar, es wäre also nach Ansicht der russischen Forscher kein echtes Ultravirus. Sehr komplizierte Versuche von FUNAYAMA am lebenden Kaninchen zeigen dagegen, daß das Virus aus Kollodiumsäckchen in das Gehirn diffundieren kann, daß es also ganz besonders klein sein muß.

Nach SATO, KODAMA, KITASATO gelingt die Adsorption des Wutvirus an Kaolin in schwach saurer Lösung ( $p_H$  9,5— $p_H$  10,5) optimal.

BERTARELLI hat durch Filtration das Lyssavirus aus dem Speichel abgesondert und auf diese Weise den Lyssaerreger im Speichel eines an Wut verstorbenen Menschen nachgewiesen.

VAJIC fand bei Virus-fixe-Kaninchen den Blutzucker erhöht, Calcium und Bluteiweiß vermindert. (Nach ROMANSKY ist im Gehirn von an Lyssa erkrankten Tieren mehr Calcium als Natrium vorhanden.) Im Liquor finden sich weder cellulär noch chemisch irgendwelche spezifische Veränderungen (WEBER). GOLDENBERG, SILBERSTEIN, ZUWERKALOW beschreiben eine Hyperglykämie, eine Herabsetzung von Phosphor, Gesamt-N, Calcium und Kalium im Blut, während der Rest-N und die anorganischen Phosphate unverändert bleiben.

TZEKNOWITZER und GOLDENBERG prüften den Einfluß von Normal- und rabicidem Serum auf die Kaninchenpupille und fanden, daß die Atropinwirkung durch rabicides Serum aufgehoben wird.

Es muß nochmals betont werden, daß die Virus-fixe-Stämme der einzelnen Institute sich in ihrer Resistenz gegen alle chemischen und physikalischen Einflüsse ganz verschieden verhalten können.

## 7. Zur Histopathologie der Tollwut.

Die makroskopischen Veränderungen der Organe an Tollwut verstorbener Menschen oder Tiere sind in keiner Weise charakteristisch und gestatten niemals eine sichere Diagnose. Weder die Hyperämie und das Oedem des Gehirns und des Rückenmarkes, noch die häufig im Magen der Tiere gefundenen Fremdkörper, noch die fast immer vorhandene Gastroenteritis sind für die Erkennung der Krankheit von ausschlaggebender Bedeutung.

Auch die histologischen Befunde der inneren Organe sind in keiner Weise charakteristisch; meist findet man nur parenchymatöse Degeneration

verschiedenen Grades. Die Veränderungen der Speicheldrüsen sind morphologisch ebenfalls nicht charakteristisch (AMATO) und entsprechen nach SHORTT und LAHIRI nur denen einer gesteigerten physiologischen Reaktion. (Über die makroskopischen und die histologischen Befunde in anderen Organen als dem Zentralnervensystem s. bei KRAUS, GERLACH, SCHWEINBURG, S. 172f. und bei LUBINSKI und PRAUSNITZ S. 26f.)

Über die Veränderungen im Zentralnervensystem liegt eine Reihe wichtiger, neuerer Arbeiten vor; ich erwähne die von KRINITZKY, SLOTWER, CETVERIKOW, LÖWENBERG, KLARFELD, SCHAFFER, WEIMANN, vor allem aber die von SPATZ und SCHÜKRI, SEIFRIED und SPATZ, SCHÜKRI, ROJAS, SCHAFFER. Den Arbeiten von SPATZ und seinen Schülern verdanken wir neue Einblicke in das sehr komplizierte pathologisch-histologische Geschehen bei der Tollwut. Ihre Ergebnisse sollen hier ganz kurz zusammengefaßt werden.

Nach SPATZ gehört die Lyssa zum Typus der *fleckförmigen Polio-Encephalitis mit Bevorzugung des Hirnstammes*; zu dieser Gruppe rechnet er noch die BORNASche Krankheit, die Encephalitis epidemica und die HEINE-MEDINSche Krankheit. Art, Grad und Ausbreitung der histologischen Gehirnveränderungen sind bei diesen vier Krankheiten derart ähnlich, daß eine Differentialdiagnose kaum möglich ist. Sie zeigen auch darin eine nahe Verwandtschaft miteinander, daß sie alle durch neurotrope, filtrierbare Vira hervorgerufen werden. Doch sind die Erreger natürlich keineswegs identisch und lassen sich im viruliciden Versuch und im gekreuzten Immunitätsversuch streng voneinander trennen.

Charakteristisch für diese Erkrankungen sei die Ausbreitung der Veränderungen entlang der inneren Oberfläche (Ventrikelräume) und in Zonen der äußeren Oberfläche entlang bestimmter basaler Abschnitte, während zentral gelegene Gebiete meist verschont bleiben. SPATZ meint, dadurch würde der Eindruck erweckt, das Virus dringe vom Liquor aus in breiter Front in die Hirnsubstanz ein. (Bei der Lyssa scheint mir aber diese Auffassung nach allem, was wir über die Wanderung des Virus wissen, wenig wahrscheinlich.) SPATZ und seine Mitarbeiter (SCHÜKRI, SEIFRIED, ROJAS) weisen auch mit Nachdruck darauf hin, daß die entzündlichen Infiltrate bei Lyssa keineswegs rein lymphocytärer Natur sind, sondern daß fast immer eine beträchtliche leukocytäre Beimengung besteht.

Die Veränderungen zeigen sich vorwiegend in entzündlichen Reaktionen des Gefäßstützgewebsapparates und in regressiven Veränderungen an den nervösen Elementen. Die Infiltratzellen (Lymphocyten und Leukocyten) beschränken sich manchmal auf die Gefäßscheiden, häufig aber finden sie sich auch im eigentlichen Hirngewebe. Die Gefäße sind erweitert, stellenweise zeigen sich kleine Hämorrhagien und Thrombenbildungen. Nach den Feststellungen der neueren Arbeiten scheint das Auftreten von polymorphkernigen Leukocyten in den entzündlichen Infiltraten ein regelmäßiges zu sein. Früher war man der Ansicht, die Entzündungsherde seien rein lymphocytär, mit gelegentlicher Beimengung von Plasmazellen und Makrophagen, nur bei sehr kurzem Krankheitsverlauf finde sich eine geringe Beimengung polymorphkerniger Zellen. Aber nach den Befunden von KRINITZKY, LÖWENBERG, ROJAS ist das auch bei längerer Krankheitsdauer stets der Fall. Die reaktive Gliazellenwucherung ist sehr verschieden stark, aber immer vorhanden; sie ist entweder in Form kleiner kompakter Anhäufungen (BABESSche Knötchen), oder in lockeren perivascularären

Herden oder schließlich mehr diffus ausgebreitet zu finden. In jede dieser drei Arten von Infiltrate können Lymphocyten oder Leukocyten eingestreut sein. Die Gliazellen zeigen dabei wiederholt Mitosen und Kernveränderungen verschiedener Art. In einzelnen Fällen finden sich die sog. gliösen Gitterzellen.

Die regressiven Veränderungen an den Nervenzellen zeigen sich vor allem an Stellen, wo keine Entzündung des Stützgewebes vorhanden ist. Schlechte Färbbarkeit des Protoplasmas und Auflösung der NISSL-Schollen, Fetttröpfchenbildung im Zelleib sind häufig. Veränderungen an den Neurofibrillen sind beschrieben worden (CAJAL, MANOUÉLIAN).

Die stärksten Veränderungen finden sich in der Brücke, im Mittel- und Zwischenhirn; betroffen ist fast überall nur die graue Hirnsubstanz. Die Mitbeteiligung der weichen Hirnhäute ist im allgemeinen gering, nur an der Basis, besonders im Gebiet der basalen Zysten, ist stärkere entzündliche Reaktion zu beobachten.

SPATZ, SCHÜKRI, ROJAS haben sehr genaue Beschreibungen der Lokalisation der Veränderungen nach ihrer Schwere gegeben; das muß in den Originalarbeiten nachgelesen werden. Hier sei nur kurz erwähnt, daß ventrikelnaher Abschnitte des Zwischenhirns: Hypothalamus, Tuber cinereum, nucleus paraventricularis usw. sehr schwer verändert sind, der Thalamus meist nur in den Randgebieten. Das ganze Mittelhirn ist stark befallen, besonders die substantia nigra, das Grau der Fossa interpeduncularis und das Vierhügelgebiet; nur der Nucleus ruber ist meist intakt. Im Rautenhirn zeigen die Fußanteile der Brücke und der Medulla oblongata, sowie das Kleinhirn sehr wenig Veränderungen. Die Haube und das Grau am Boden des 4. Ventrikels mit den Hirnnervenkernen weisen die schwersten Schädigungen auf. Im Endhirn ist die Konvexität meist frei von Entzündung, dagegen zeigen diejenigen Teile, die zur Fossa Sylvii und zum Seitenventrikel örtliche Beziehungen haben, wieder schwerere Veränderungen.

Wir sind in dieser kurzen Beschreibung der pathologisch-histologischen Veränderungen bei Tollwut vorwiegend der sehr sorgfältigen Arbeit von ROJAS gefolgt. In den Arbeiten von SCHAFFER, KRINITZKY, SCHÜKRI und SPATZ, LÖWENBERG, KLARFELD werden Art und Lokalisation der Veränderungen gleichartig geschildert. Jedenfalls sind die entzündliche Reaktion des Stützgewebes und ebenso die regressiven Veränderungen des Nervengewebes grundsätzlich in allen in letzter Zeit beschriebenen Fällen die gleichen. Auch daß sich die schwersten Veränderungen im Hirnstamm abspielen, ist in allen Arbeiten hervorgehoben. Die Schwere der Veränderungen ist wohl eine verschiedene (wahrscheinlich im Zusammenhang mit der wechselnden Krankheitsdauer), auch die Lokalisation im einzelnen nicht immer ganz identisch. Aber die Unterschiede sind nicht von großer Bedeutung. Genau die gleichen Veränderungen in gleicher Lokalisation kommen auch bei Poliomyelitis, Encephalitis lethargica und BORNAScher Krankheit vor. *Eine Differentialdiagnose dieser vier Krankheiten, denen allen eine akute fleckförmige Polioencephalitis (Poliomyelitis) mit Bevorzugung des Hirnstammes zugrunde liegt, ist auf Grund des histologischen Bildes nicht möglich.*

Im Rückenmark finden sich in der grauen Substanz Veränderungen gleicher Art wie im Gehirn; Hals- und Lendenmark sind am stärksten von ihnen betroffen.

MICHALLOW findet in den Ganglien des Vagus und Sympathicus, in den intervertebralen, lumbalen usw. Ganglien vorwiegend exsudativ progressive, seltener exsudativ regressive Veränderungen.

Von NICOLAU, CRUVEILHIER und KOPCZIOWSKA wird die Auffassung vertreten, daß alle Gewebsveränderungen im peripheren und im zentralen Nervensystem eine Reaktion des befallenen Gewebes auf den eingedrungenen Erreger darstellen, der einen infiltrativen Prozeß hervorruft. Die Lymphocyten, Plasmazellen, Makrophagen, Mikrogliazellen seien ein Zeichen der Mobilisierung der Abwehrkräfte. Die besondere Anordnung der NISSL-Körper und die Kernschwellung seien Ausdruck gesteigerter Nerventätigkeit im Kampf gegen das Virus. Sie sehen die Prozesse im Nervengewebe nicht als degenerativ-destruktive, sondern als regenerative an. Ob diese sehr originelle Auffassung richtig ist, läßt sich nicht sagen; sie kommt mir aber, offen gestanden, sehr unwahrscheinlich und bestimmt unbeweisbar vor.

Über die Versuche, die degenerativen Veränderungen der Nervenzellen mit der Bildung der NEGRI-Körper in ursächlichen Zusammenhang zu bringen (LÉPINE und SAUTTER, NICOLAU und KOPCZIOWSKA, COVEL und DANKS, SCHÜKRI und SPATZ), siehe im Abschnitt über NEGRI-Körper. Die Veränderung an den peripheren Nerven ist als „Septineuritis“ von NICOLAU und seinen Mitarbeitern GALLOWAY, MATEIESCO, DIMANESCO beschrieben worden. Sie tritt bei jeder Art der Infektion, auch bei cerebraler, in allen Nerven, selbst in den kleinsten, auf. Sie ist aber nichts für Lyssa Spezifisches. Sie findet sich nach den gleichen Forschern auch bei BORNAScher Krankheit, bei Infektion mit Neurovaccine, und, nicht so ausgesprochen, auch bei Encephalitis herpetica.

Von JOSEF KOCH wurden die Veränderungen des Rückenmarkes kurze Zeit nach experimenteller intramuskulärer Infektion untersucht. Er fand in einzelnen Fällen schon 2—3 Tage nach der Injektion Veränderungen im Lumbalmark: Gefäßerweiterungen, ödematöse Gewebsdurchtränkung, kleine perivasculäre Erweichungsherde; meist spielten sich diese entzündlichen Reaktionen nur in der grauen Substanz ab. Auch Veränderungen an den Ganglienzellen wurden von ihm gefunden. Im Halsmark wurden ebenfalls schon zur gleichen Zeit derartige Befunde erhoben. Daß diese Veränderungen durch Ansiedlung des Erregers im Rückenmark bedingt sind, scheint mir aber doch zweifelhaft. Der Aufenthalt des Virus an sich ist ja nicht imstande, Veränderungen irgendwelcher Art hervorzurufen; erst die Vermehrung der Keime bedingt Reaktion des Gewebes. Wenn diese Vermehrung schon 2—3 Tage nach der Infektion aufträte und, wie wir wohl annehmen müssen, sich immer weiter entwickelte, so müßte bei Infektion an der unteren Extremität verhältnismäßig rasch eine lumbale Myelitis entstehen, aber nicht das übliche klinische Bild der Lyssa. Nun sind aber in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle (einzelne Ausnahmen kommen vor) die Symptome der Erkrankung immer dieselben und zwar vorwiegend cerebrale, ganz gleichgültig, an welcher Stelle des Körpers die Infektion stattgefunden hat. Man kann sicherlich behaupten, daß die klinisch in Erscheinung tretende Krankheit erst dann einsetzt, wenn das Gehirn und dessen vegetative Zentren erkranken (KROLL). Daß das Lendenmark nicht bald nach Infektion an der unteren Extremität klinisch erkrankt, kann nur die Erklärung finden, daß die natürlichen Abwehrkräfte des Organismus befähigt sind, die Vermehrung der Erreger dort längere Zeit hintanzuhalten. Es ist also kaum anzunehmen, daß

die von JOSEF KOCH beschriebenen, so frühzeitig auftretenden Veränderungen durch das Lyssavirus bedingt sind. Sonst wären die langen Inkubationen bei Tollwut völlig unverständlich.

### 8. Einige Bemerkungen über die natürliche Übertragung der Tollwut, das klinische Bild bei Mensch und Tier und die Differentialdiagnose.

Die Übertragung der Tollwut unter natürlichen Umständen erfolgt fast nur durch Biß von Tier zu Tier. Hunde, Wölfe, Schakale, Füchse, Katzen sind die wichtigsten Überträger der Krankheit. BARBIER hat eine große Epidemie unter Füchsen beschrieben, MARKS und LENTZE beschreiben Tollwut beim Dachs. Pferde, Rinder, Schafe, Schweine, Ziegen können an Wut erkranken und sie gelegentlich auch übertragen. BELPY, CAUVEN, RION beschreiben Lyssa bei einem Geparden, MANOÛÉLIAN bei einem Löwen. Auch Tollwut bei Affen und bei Geflügel ist beschrieben. Wir haben vor Jahren im Wiener Institut ein Kind behandelt, das durch Schnabelhiebe eines wutkranken Hahnes schwer verletzt war. Von COPE und HORSLEY wurde eine große Wutepidemie bei Damwild beschrieben.

Einwandfrei nachgewiesen ist die Übertragung durch blutsaugende gesunde Fledermäuse (s. bei der Erörterung der Epidemien in Südamerika und auf Trinidad). Daß verschiedene Insekten (Flöhe, Läuse, Mücken u. dgl.) als Zwischenwirte bei der Wutübertragung in Betracht kommen, ist ganz unwahrscheinlich; es fehlt dafür jeder Anhaltspunkt.

Von allen diesen Tieren kann die Krankheit durch Biß auf den Menschen übertragen werden. Auch Bisse durch experimentell infizierte Kaninchen, Meer-schweinchen usw. kommen in den Instituten hie und da vor. Doch ist zur erfolgreichen Infektion nicht immer der Biß notwendig. Durch Kratzen mit den Zähnen, aber auch mit den Extremitäten, die mit Speichel beschmutzt sind, kann die Krankheit übertragen werden, ferner durch Belecken offener Stellen. Erkrankungen, die auf diese Art entstanden sind, finden sich natürlich selten, aber vereinzelte Fälle sind doch vorgekommen (NICOLAS und PAVIOT, BABES). Auch die Übertragung durch Biß eines wutkranken Menschen hat sich in seltenen Fällen ereignet; im russischen Schrifttum sind derartige Vorkommnisse beschrieben. Wir haben auch einige Male solche von Wutkranken Gebissene im Institute behandelt. Über besonders seltene Arten der Übertragung s. KRAUS, GERLACH, SCHWEINBURG, S. 140 und 141; weitere erwähnenswerte Fälle fand ich im neueren Schrifttum nirgends angeführt.

Durch die intakte Haut oder durch die normalen Schleimhäute hindurch ist eine Infektion nicht möglich. Fleisch und Milch wutkranker Tiere enthalten das Virus nur ganz ausnahmsweise; es ist keine Erkrankung bekannt, die durch den Genuß dieser Nahrungsmittel erfolgt wäre.

Eine Übertragung der Wut durch gesunde Tiere ist natürlich auszuschließen. Virusträger sind niemals einwandfrei festgestellt worden. Freilich ist zu beachten, daß der Speichel schon vor Ausbruch der Erkrankung infektiös sein kann (Näheres s. bei Vorkommen des Virus außerhalb des Nervensystems) und daß in den sehr seltenen Fällen der Genesung wutkranker Tiere das Virus noch einige Zeit im Speichel vorhanden sein kann (REMILINGER). Es sind einzelne

Fälle von Wut im Schrifttum verzeichnet, bei denen angeblich keine Verletzung (Biß, Belecken, Kratzen) anamnestisch nachweisbar war, oder bei denen das beißende Tier tierärztlich wiederholt gesund gefunden worden war. Wir haben in Wien drei solche Fälle gesehen. Sie haben sich durch genaueste amtliche Erhebungen restlos klären lassen; und ganz ähnlich dürfte es in den übrigen Fällen gewesen sein, nur waren hier vielleicht die Nachforschungen nach der Infektionsquelle nicht so gründlich durchgeführt worden.

Verletzungen bei der Sektion wutkranker Tiere ereignen sich in den Instituten und bei Tierärzten, Wasenmeistern usw. immer wieder. Sie müssen genau so wie Bisse behandelt werden, auch dann, wenn sie bei der Obduktion von Tieren, die mit Virus-fixe infiziert worden waren, entstanden sind. Über die Empfänglichkeit des Menschen gegen die Tollwutinfektion ist in den letzten Jahren nichts Neues bekannt geworden; ich verweise daher auf KRAUS, GERLACH, SCHWEINBURG, S. 132—137.

Auch betreffs der Klinik der Wut beim Menschen ist nichts von Bedeutung im neueren Schrifttum aufzufinden. Ich verweise auf die ausführlichen Darstellungen bei KRAUS, GERLACH, SCHWEINBURG, bei LUBINSKI und PRAUSNITZ und bei JOSEF KOCH. Nur eine Tatsache verdient hervorgehoben zu werden. Die nach Infektion mit dem Trinidadvirus (Näheres siehe dort) erkrankten Menschen boten ausnahmslos das Bild der LANDRYSCHEN Paralyse; auch SABLIN hat einen derartig verlaufenden Fall bei einem nicht geimpften Menschen nach Hundebiß beschrieben. Diese Fälle scheinen insofern sehr wichtig, als bisher die Mehrzahl der Forscher annahm, daß derartige Erkrankungen nur nach Schutzimpfung entstehen können, also als postvaccinale Lähmungen aufzufassen sind. J. KOCH hat ja die Ansicht, daß die LANDRYSCHEN Paralysen durch Straßenvirusinfektion bedingt seien, immer vertreten, wenn sich auch in den von ihm aus dem Schrifttum zusammengestellten Fällen keine wirkliche Stütze für seine Ansicht finden läßt; wir müssen jetzt nachträglich aber doch für einen Teil derartiger Erkrankungen seine Auffassung als richtig anerkennen.

Auch was die Differentialdiagnose beim Menschen betrifft, ergeben sich keine neuen Gesichtspunkte gegenüber den früheren zusammenfassenden Darstellungen. Es sei daher auf diese verwiesen. Am ehesten machen noch gewisse Formen des Tetanus (*Tetanus hydrophobicus*) und die Strychninvergiftung Schwierigkeiten, die aber bei längerer Beobachtung immer schwinden. Die Pseudolyssa hysterica ist allerdings manchmal von echter Wut im ersten Augenblick nicht zu unterscheiden, doch klärt auch hier der weitere Verlauf die Art der Krankheit auf. Die Symptome dieser Form von Hysterie sind denen der Tollwut oft derart gleich, daß auch von erfahrenen Klinikern und Tollwutkennern falsche Diagnosen in dem einen und dem anderen Sinne gestellt worden sind (BORDONI-UFFREDUZZI, BROLL, PRAUSNITZ, CALABRESE, GRASSET usw.). Wir haben in Wien erst vor einigen Monaten einen jungen Burschen gesehen, der von einem unbekanntem Hunde leicht am Bein gebissen war, 2 Tage später zur Behandlung kam und 5 Tage nach dem Bisse alle typischen Lyssasymptome zeigte (Photophobie, Aerophobie, Übererregbarkeit, Speichelfluß, Krämpfe, Tobsucht. Nur eine zeitweise einsetzende Bewußtlosigkeit unterschied seinen Zustand einigermaßen von echter Tollwut, bei der das Sensorium bis knapp vor dem Tode immer frei bleibt). Restlose Heilung unter Brom-Luminal in 2 Tagen! Die AUJESZKYSCHKE Krankheit, die beim Tier der Lyssa oft sehr ähnlich ist, kommt beim Menschen nicht vor.



Auch was die Klinik der natürlichen Erkrankung bei Tieren betrifft, ist nichts Neues bekannt geworden. Sie ist bei KRAUS, GERLACH, SCHWEINBURG für die einzelnen Tierarten genau beschrieben, ebenso bei J. KOCH und bei LUBINSKI und PRAUSNITZ.

Bei der klinischen Differentialdiagnose machen beim Hund besonders die nervöse Staupe, beim Pferd die BORNASche Krankheit, bei Hunden, Katzen, Schweinen die AUJESKYSche Krankheit Schwierigkeiten. Genaueres darüber bei KRAUS, GERLACH, SCHWEINBURG, S. 118—128. BAASHUS und JESSEN haben eine Krankheit der Hunde und Füchse in den Polargebieten beschrieben, die lange Zeit als stille Wut galt, die sich aber schließlich als eine durch Fett- und Vitaminmangel bedingte Mangelkrankheit herausstellte. Nach GALLI-VALERIO können Parasiten im Gehirn (und angeblich auch im Darm?) von Tieren wutähnliche Symptome hervorrufen. VAUCEL, BOISSEAU, SOLÈUN beschrieben einen Fall anscheinend sicherer Tollwut beim Hunde. Die Überimpfung des Gehirnes auf zahlreiche Versuchstiere fiel aber, was Wut betrifft, negativ aus. Dagegen ließ sich aus dem Gehirn des Hundes und der überimpften Tiere eine Streptothrixart in Reinkultur züchten.

Am schwierigsten scheint klinisch die Abgrenzung von Tollwut und nervöser Staupe der Hunde zu sein. Hier sind wiederholt Fehldiagnosen nach beiden Richtungen unterlaufen. Nicht allzu selten hat sich bei angeblich sicherer nervöser Staupe nachträglich Straßenvirus im Gehirn nachweisen lassen. Wir haben es uns im Institute zur Regel gemacht, alle Menschen, die von Hunden mit rein nervöser Staupe gebissen worden sind, ausnahmslos gegen Wut schutzimpfen, oder mit der Behandlung wenigstens zu beginnen und so lange fortzufahren, bis die Diagnose durch Obduktion und mikroskopische Untersuchung gesichert war. Einige Male hat sich die Schutzimpfung nachträglich als sehr berechtigt erwiesen.

Wenn die klinische Beobachtung zu einer sicheren Differentialdiagnose nicht ausreicht, so gelingt es nach dem Tode der Tiere meist leicht, die Art der Krankheit einwandfrei festzustellen. Die verschiedenen Einschlußkörperchen lassen Wut, Staupe, BORNASche Krankheit leicht auseinanderhalten (s. bei NEGRI-Körpern). Bei der AUJESKYSchen Krankheit werden allerdings keine Einschlußkörper gefunden. Staupekörperchen finden sich meist auch in anderen Organen. Bei Fehlen der charakteristischen Einschlußkörper wird oft der Tierversuch zur Feststellung der Diagnose notwendig sein, wobei dann klinisches Bild, Inkubation, Haftfähigkeit, Nachweis des Virus in den verschiedenen Organen von Bedeutung sind. Wenn alle anderen Mittel versagen, was nur ganz ausnahmsweise der Fall ist, so müssen schließlich der virulicide Versuch und die Untersuchung auf gekreuzte Immunität herangezogen werden, die auf jeden Fall die Entscheidung bringen.

Die Tollwut kann vererbt werden, und zwar, wie es scheint, nur von der kranken oder im Inkubationsstadium befindlichen Mutter aus, wobei das Virus durch den Mutterkuchen in den Foetus einwandert. Kleinere Foeten sterben dann ab, in ihrem Gehirn läßt sich dann oft, aber keineswegs regelmäßig das Virus nachweisen, meist mit sehr verlängerter Inkubation. Wenn die Mutter erst am Ende der Schwangerschaft erkrankt, werden die Jungen mit allen Zeichen der Tollwut geboren, oder sie bleiben einige Zeit gesund und erkranken erst später. Aber nicht allzuselten bleiben sie andauernd gesund und sind dann gegen eine

spätere Infektion nicht immun (KONRADI, HERRMANN, MIESSNER, KLIEM und KAPFBERGER u. a.).

Anschließend sei hier gleich bemerkt, daß sich auch die künstliche Immunität der Mutter, die vor oder während der Schwangerschaft erworben wurde, oft auf die Jungen, manchmal nur auf einen Teil derselben vererbt (KONRADI). Diese Immunität kann sehr lange dauern (1—2 Jahre). Die nächste Generation ist aber nicht mehr immun.

Die sehr seltene natürliche Immunität bei Hunden und Kaninchen ist nicht vererbbar. Die Jungen solcher Tiere sind gegen Lyssainfektion nicht immun (VIALA).

Die Prognose der ausgebrochenen Straßenwuterkrankung beim Menschen ist absolut ungünstig. Schutzimpfung, Serumtherapie und die verschiedensten Medikamente sind nicht imstande, die Krankheit zu heilen oder ihren Verlauf auch nur zu verlängern. Die erkrankten Menschen sterben ausnahmslos.

Bei natürlicher Erkrankung des Hundes sollen einzelne Heilungen beobachtet worden sein (PASTEUR, HÖGYES, REMLINGER, JOSEF KOCH u. a.).

Von KACEROFSKY wird ein Fall von geheilter Tollwut bei einer Katze beschrieben, die von einem sicher tollwutkranken Hunde gebissen war. PEUCH berichtet gleiches von einem Schwein mit sicherer rasender Wut (positive Speichelübertragung), HEJJ von einer Kuh.

Auch bei experimenteller Straßenwutinfektion des Hundes, besonders nach intramuskulärer Einspritzung, haben HÖGYES und JOSEF KOCH Heilungen ganz selten feststellen können, REMLINGER hat durch erfolgreiche Speichelübertragung einen derartigen Fall einwandfrei nachgewiesen.

Bei der experimentellen Straßenwut der Kaninchen sind vereinzelt Heilungen beobachtet worden (JOSEF KOCH, BABES, v. LÖTE, d'AUNOY, LEHR, BUSSON, REMLINGER), sogar nach subduraler Infektion (VINCENT, REMLINGER). Auch bei Meerschweinchen und Ratten sind hie und da solche Heilungen vorgekommen. Allerdings muß man bei den Kleintieren in derartigen Fällen sehr vorsichtig sein. Die spontane Kaninchenlähmung (Stalllähmung von BABES) und die Spontanencephalitis der Kaninchen (KLING) machen genau die gleichen klinischen Bilder und heilen öfters aus. Auch die Vira der Herpes-Encephalitisgruppe rufen ebensolche Symptome hervor (DÖRR und BERGER, LUGER und LAUDA). Die Differentialdiagnose ist in solchen Fällen äußerst erschwert, wenn der Nachweis von NEGRI-Körpern nicht gelingt. Denn die weitere Übertragung auf neue Versuchstiere gelingt auch mit Herpestämmen und dem Virus der KLINGSchen Spontanencephalitis in fortlaufenden cerebralen Passagen. Wenn sich das fragliche Virus intramuskulär oder subcutan weiterimpfen läßt, so spricht das freilich mit fast absoluter Sicherheit für Straßenwut. Ebenso läßt sich erfolgreiche Speichel- oder Speicheldrüsenüberimpfung in gleichem Sinne verwerten. Der negative Ausfall derartiger Übertragungen spricht jedoch nicht unbedingt gegen Straßenvirus. In besonders schwierigen Fällen wird man hier wieder zum viruliciden Versuch und zum gekreuzten Immunitätsversuch Zuflucht nehmen müssen. Diese entscheiden mit absoluter Gewißheit, welche Art von Virus vorliegt.

Es muß aber nochmals mit allem Nachdruck darauf hingewiesen werden, daß die wenigen Fälle sicherer Heilung bei natürlicher oder experimenteller Tollwuterkrankung allerseltenste Ausnahmen sind.

Anschließend sei hier noch ganz kurz der sehr seltenen rekurrierenden Wut gedacht. Bei natürlicher Infektion ist sie äußerst selten, jedoch sind vereinzelt Fälle von BABES, v. LÖTE, HERRMANN, KONRADI beschrieben worden. Auch Menschen sind nach Biß durch solche Hunde erkrankt, da sie nicht schutzgeimpft worden waren. BABES und BOBES berichten von einer rezidivierenden Wut bei einer Katze. Wenn in einzelnen solcher Fälle nur 8—12 Tage zwischen den beiden Erkrankungen liegen, könnte man freilich daran denken, daß es sich bei der Ersterkrankung um starke Erregungszustände im Prodromalstadium handeln könnte, in dem der Speichel bereits virushältig war. Wenn aber in anderen Fällen die zweite Erkrankung erst 37 bzw. 25 Tage nach der ersten auftritt, muß es sich um ein echtes Rezidiv handeln (ZACCARIA, PAMPOUKIS u. a.). Beim Kaninchen ist rekurrierende Wut ebenfalls nach künstlicher Infektion beobachtet worden; in einem derartigen, von v. LÖTE beschriebenen Fall trat das Rezidiv erst nach 200 Tagen auf.

Beim Menschen ist von OHIRA ein Fall beschrieben worden, der als rezidivierende Wut aufgefaßt werden kann; es ist der einzige im ganzen Schrifttum (s. KRAUS, GERLACH, SCHWEINBURG, S. 159).

Die rekurrierende Wut ist außerordentlich schwer zu deuten, besonders dann, wenn zwischen den beiden Krankheitsphasen ein längerer Zeitraum anscheinend völliger Gesundheit liegt. Man müßte doch annehmen, daß das Überstehen der Ersterkrankung den Organismus für ein nach längerer Zeit eintretendes Rezidiv unempfindlich macht. Was sich während der Zeit der Gesundheit im Organismus abspielt, ist gänzlich unklar. Versuche zur Erklärung, die allerdings wenig befriedigen, findet man bei KRAUS, GERLACH, SCHWEINBURG, S. 160 und 161.

#### Über die Methoden der diagnostischen Tollwutimpfung und die Tollwutdiagnose im Tierversuch.

Wenn die klinische Beobachtung des lebenden Tieres möglich ist, so ist die Diagnose der Straßenerkrankung meist sehr einfach. Allerdings kommen Abweichungen von den gewöhnlichen Bildern der rasenden und stillen Wut vor, nicht nur bei Hunden (BALLOS, NICOLAS), sondern auch bei Rindern und Pferden (MAJEWSKY). Derartige Fälle aus früherer Zeit sind in KRAUS, GERLACH, SCHWEINBURG, S. 115—117 eingehend beschrieben, im neueren Schrifttum konnte ich solche atypische Erkrankungen nicht angeführt finden. Die Schwierigkeit der klinischen Abgrenzung gegen nervöse Staupe, AUJESZKYSche Krankheit, BORNASche Erkrankung der Pferde wurde bereits erwähnt.

Die Institute erhalten oft die Tierkadaver oder Tierköpfe ohne Anamnese und klinischen Befund eingeschickt, die manchmal gar nicht erhoben werden können, wenn es sich um herumstreifende Tiere handelt, die gleich nach dem Biß getötet wurden.

Oft kommen die Tierschädel in sehr schlechtem Zustand, verfault usw. im Institute an. Die Untersuchung auf NEGRI-Körper kann häufig gar nicht durchgeführt werden oder fällt negativ aus. Dann muß zur Feststellung der Diagnose der Tierversuch herangezogen werden. Die verschiedenen Arten der experimentellen Infektion sollen mit einigen Worten erläutert werden.

Zur Übertragung eignen sich vor allem Ammonshorn, verlängertes Mark, Brücke, graue Kleinhirns substanz. Wenn diese Hirnteile fehlen (es werden leider hie und da trotz der bestehenden Vorschriften nicht der uneröffnete Schädel,

sondern das herausgenommene Gehirn oder Teile desselben eingeschickt), so soll irgend ein anderer Teil der grauen Substanz zum Tierversuch verwendet werden. Auch das Rückenmark, besonders sein Hals- und Lendenanteil, eignen sich zur Übertragung. Wenn irgend möglich, sollen zur Überimpfung verschiedene Teile der grauen Substanz verwendet werden, da, wie bereits erwähnt, die Verteilung des Virus im Gehirn keine gleichmäßige ist und im Einzelfall eine recht wechselnde sein kann.

Als Versuchstiere kommen Kaninchen, Meerschweinchen und Muriden in Betracht; letztere besonders für schlecht erhaltenes Material, da sie gegen banale Infektion verhältnismäßig widerstandsfähig sind (BROSCH). Wenn man der Meinung ist, daß das zu untersuchende Material nur wenig Erreger enthalten dürfte, so sollen vor allem Meerschweinchen zum Tierversuch verwendet werden; sie sind nach REMLINGER, SCHWEINBURG, BOZELLI die für die Wutinfektion empfänglichsten Kleintiere. Bei jedem diagnostischen Versuch sollen stets mehrere Tiere mit dem gleichen Material geimpft werden, da mit der individuellen Empfänglichkeit der einzelnen Tiere gerechnet werden muß.

Über den Wert der einzelnen Methoden der diagnostischen Impfung einige ganz kurze Bemerkungen: Die Einspritzung der Hirnemulsion erfolgt am besten auf cerebralem Wege. Die Ergebnisse sind absolut verlässlich, d. h. wenn das eingepfite Material Wutvirus in genügender Menge enthält, so erkranken 100% der geimpften Tiere. Früher wurde die cerebrale Injektion mittels Trepanation im unteren Winkel zwischen der Sagittal- und Coronarnaht vorgenommen. Bei der Methode von LECLAINCHE-MOREL wird die Schädeldecke mittels Drillbohrers eröffnet und die Einspritzung erfolgt durch den so entstandenen Kanal. Die cerebrale Einspritzung von der Augenhöhle aus (OSHIDA), von der Nase (SALOMON) durch die Membrana obturatoria (HÖGYES) haben wohl nur mehr historisches Interesse. Wir verwenden jetzt fast ausschließlich und mit glänzendem Ergebnis die Methode von UTENKOW, bei der mit eigens konstruierten Nadeln knapp neben der Protuberantia occipitalis durch den uneröffneten Knochen ins Gehirn durchgestoßen wird; die Injektion erfolgt ins Kleinhirn. (Genaue Technik bei KRAUS, GERLACH, SCHWEINBURG, S. 241 und 242.)

Die subdurale Infektion steht an Verlässlichkeit der cerebralen nicht nach.

Wenn die cerebrale (subdurale) diagnostische Impfung möglich ist, so sind die übrigen Arten der experimentellen Übertragung eigentlich überflüssig. Bei infiziertem oder verfaultem Material ist aber die cerebrale Übertragung nicht möglich, da die Versuchstiere an Meningitis rasch zugrunde gehen.

Man kann versuchen, das verunreinigte Gehirn bakterienfrei zu machen; dafür kommen natürlich nur Verfahren in Betracht, die das Lyssavirus nicht allzusehr schädigen. Manchmal genügt es, das Gehirn bei 0° auf 48 Stunden in Glycerin zu legen (NICOLLE); KRAIOUCHKINE legt es auf 24 Stunden in 1% Carbol; wir ziehen es vor, auf 24—48 Stunden in 0,5% Carbollösung einzulegen. Auch das Einfrieren des Gehirns bei tiefer Temperatur (— 8 bis — 10° C) und Auftauen nach 48 Stunden kommt in Betracht. Schließlich kann man das verunreinigte Gehirn durch Bakterienfilter schicken und das sicher keimfreie Filtrat überimpfen (MAZZEI). Man darf aber freilich nicht übersehen, daß beim Carbolisieren viele Keime abgetötet oder beim Filtrieren auf dem Filter zurückgehalten werden, so daß der anschließende Versuch keine unbedingt sicher verwertbaren

Ergebnisse zeitigt, wenn er negativ ausfällt. Bei sehr stark faulem Material gelingt es, durch Einfrieren oder Aufheben in Glycerin nicht immer, alle Begleitbakterien zu vernichten. Dann müssen andere Übertragungsverfahren herangezogen werden, die neben der cerebralen Überimpfung auch dort als Ergänzung vorgenommen werden sollen, wo man erstere für durchführbar hält.

Die *intranervöse Infektion*, meist in den freigelegten Nervus ischiadicus, ist bei den kleineren Versuchstieren durchaus nicht leicht durchzuführen; sie hat, was ihre Verlässlichkeit betrifft, keinen Vorteil vor der ebenso sicheren, technisch leichten, *intramuskulären Infektion*. Beide Methoden haben um etwa 5% weniger positive Ergebnisse als die cerebrale; die intramuskuläre Impfung ist also ein sehr gutes diagnostisches Verfahren; es empfiehlt sich, größere Mengen (0,5—1 cem) in die langen Rückenmuskeln neben der Wirbelsäule einzuspritzen. Die *corneale Infektion* (Scarifikation der Hornhaut und zartes Einreiben der Emulsion) ist fast so sicher wie die cerebrale; freilich ist ihre Anwendbarkeit einigermaßen beschränkt, da es bei stark infiziertem Material zu Hornhautvereiterung, Panophthalmie, Meningitis kommen kann. Gleiches gilt für die *intraokuläre Infektion*, deren sonstiger Wert etwa der der intramuskulären entspricht.

Die *subcutane Infektion* kann nicht als sichere Übertragungsart bezeichnet werden. Wenn auch die meisten Straßenvira im Unterhautzellgewebe haften, so sind doch häufig größere Virusmengen notwendig, um die Krankheit hervorzurufen. Es soll auch Straßenvira geben, die subcutan nicht angehen. Für infiziertes Material ist bei dieser Infektionsart die Verwendung von Muriden vorzuziehen; Kaninchen und Meerschweinchen erkranken nach derartigen Einspritzungen unter septischen Erscheinungen, die frühzeitig zum Tode führen oder das später auftretende Bild der Lyssa verwirren, so daß keine sichere Diagnose gestellt werden kann.

*Cutane Infektion* ist ganz unverlässlich und daher diagnostisch unbrauchbar.

*Intraperitoneale Infektion* ergibt sehr selten Angehen der Straßenvut; Virusfixe läßt sich intraperitoneal für gewöhnlich überhaupt nicht übertragen. Wenn man vorher Tusche in die Bauchhöhle einspritzt, so entsteht nach MARIE häufig Lyssa. Es galt früher als Regel, daß Straßenvirus und Virusfixe bei *intravenöser Infektion* fast niemals Wut hervorrufen, obwohl schon von PASTEUR, KRASNITZKY, REMLINGER und MUSTAPHA EFFENDI über vereinzelte positive Übertragungen berichtet wurde. PONOMAREW, TSCHESCHKOFF, JOWELEW und andere Forscher sehen in der Blut-Liquorschranke den Grund für das Versagen der intravenösen Infektion. Sie glauben, daß das Virus aus dem Blut nicht ins Gehirn übertreten kann. PONOMAREW zeigte, daß bei intravenöser Injektion selbst nach vorhergehender Lumbalpunktion keine Wut entsteht, JOWELEW, daß dies nicht einmal nach Pompage (wiederholtes Ablassen und Wiedereinspritzen des Liquors), der Fall ist. Durch Pompage wird aber die Blut-Liquorschranke durchbrochen. Wenn es trotzdem nicht gelingt, auf intravenösem Wege Wut hervorzurufen, so spricht das eigentlich nicht dafür, daß die Schranke die Ursache ist, daß intravenös eingebrachtes Virus nicht haftet.

SCHWEINBURG konnte zeigen, daß, ganz im Gegensatz zur Ansicht der russischen Forscher, die intravenöse Infektion mit Straßenvut und Virusfixe fast immer erfolgreich ist, wenn man nur genügend große Mengen einspritzt. Mit kleinen Dosen kann man deshalb keine Wut hervorrufen, weil der größte

Teil der injizierten Emulsion in den Lungen zurückgehalten wird. In großen Versuchsreihen an Meerschweinchen hatte er bei geeigneter Technik in 90% der Überimpfungen positive Ergebnisse, und zwar ebenso mit Straßenwut wie mit Virus-fixe, wenn nur genügend große Mengen (am besten 3 ccm, doch gehen auch kleinere Mengen häufig an) einer dichten, einfach filtrierten Emulsion injiziert werden. Dieses Verfahren hat sich besonders dann bewährt, wenn das Ausgangsmaterial infiziert war.

Zusammenfassend möchte ich folgendes sagen: Aus der Besprechung der Verlässlichkeit der einzelnen Übertragungsarten ergibt sich das Vorgehen im diagnostischen Tierversuch eigentlich von selbst. Wir infizieren jedesmal Kaninchen und Meerschweinchen in größerer Zahl mit Emulsionen verschiedener Hirnpartien cerebral (0,1 ccm), eine andere Reihe der gleichen Tiere intramuskulär (0,5 ccm) und gewöhnlich auch subcutan. Bei infiziertem Material versuchen wir zunächst, durch die früher erwähnten Methoden Keimfreiheit zu erzielen und gehen, wenn das gelingt, dann genau so vor. Wenn Keimfreiheit nicht zu erreichen ist, spritzen wir einige Ratten subcutan und mehrere Meerschweinchen intravenös. Wenn das Gehirn trotz aller dieser Vorsichtsmaßregeln sich zu keiner Art von Injektion eignet, kann ein Versuch mit der Verarbeitung von paravertebralen oder anderen extracerebralen Ganglien gemacht werden; diese widerstehen nach VOJTECH der Fäulnis wesentlich länger als das Gehirn und enthalten das Virus ziemlich häufig in nachweisbarer Menge.

Auch ein Versuch mit Überimpfung von Speicheldrüsenemulsionen kann manchmal von Erfolg begleitet sein. GANSLMEIER hatte mit derartigen Drüsenübertragungen von sicher wutkranken Tieren über 70% positive Ergebnisse.

Um einen negativen Ausfall der Tierversuche feststellen zu können, muß man zumindest 3 Monate zuwarten. Wenn man das Material aber vorher durch chemische oder physikalische Faktoren geschädigt hat, oder wenn man die Speicheldrüsen überimpft, genügt dieser Zeitraum nicht. Wir haben unter solchen ungünstigen Umständen hie und da erst nach 8—10 Monaten das Auftreten sicherer, durch weitere Übertragungen einwandfrei festgestellter Wut gesehen.

## 9. Medikamentöse Heilversuche bei Tollwut.

Die Prognose der ausgebrochenen Tollwut ist beim Menschen als absolut infaust anzusehen. Alle Mittel, die während der Krankheit angewendet wurden, waren erfolglos. Nur TONIN beschreibt einen Fall, bei dem eine intravenöse Neosalvarsaninjektion genügte, um eine sichere Lyssa zu heilen. Nachprüfungen von ZUMBUSCH, IVERSEN, ARZT haben diesen Befund weder bei menschlicher Lyssa noch im Tierversuch bestätigen können. HOYT, FISK, THIEMES versuchten mit Mertiolat, Metaphen, Optochin, Tryparsamid, Arsenphenaminsilber, Pyridium, Atoxyl, Neostan, Sparteinsulfat und Bayer 205 die ausgebrochene Tollwut zu beeinflussen; ihre Versuche erwiesen sich als therapeutisch unwirksam.

SCHWEINBURG gelang es, im Tierversuch die Inkubation durch Bayer 205 in einzelnen Fällen zu verlängern, die Krankheit selbst blieb unbeeinflusst. Chinin wurde von MOORE im Tierversuch einmal mit Erfolg angewendet, CUMMING, KRUMWIEDE, MANN fanden es aber bei den verschiedensten Anwendungsarten stets wirkungslos. Auch HOYT und JUNGEBLUT bestätigen die Unwirksamkeit aller Chinin- und Arsenpräparate. Nur durch Silberarsenphenamin

erzielten sie experimentell eine Inkubationsverlängerung. REMLINGER injizierte Urotropin, vorwiegend intravenös, ohne den geringsten Erfolg; ebenso blieb Emetinwirkungslos (VEDDER). BARCHI verwendete Blei-, Antimon-, Arsen-, Zinnverbindungen, doch blieben alle diese medikamentösen Therapieversuche ergebnislos; durch Radiumbestrahlung in der Inkubationszeit konnte er hie und da ein Tier retten. VOLPINO, MORGAGNI, MARCUSO fanden ultraviolette Sofortbestrahlung im Nacken dort infizierter Kaninchen manchmal wirksam. MARIE und URBAIN geben an, Kaninchen durch intravenöse Behandlung mit Rohtuberkulin und 10% Natrium salicylicum hie und da am Leben erhalten zu haben. Bei den überlebenden Tieren bestand keine Lyssaimmunität. In vitro sahen sie eine stark schädigende Wirkung des Natriumsalicylats auf den Wuterreger. Aus all diesen Versuchen geht eindeutig hervor, daß es eine erfolgreiche medikamentöse Behandlung der Wut im Inkubationsstadium, geschweige denn bei ausgebrochener Erkrankung, nicht gibt.

#### Versuche einer therapeutischen Verwendung der Wutschutzimpfung bei anderen Krankheiten.

In den letzten Jahren hat man versucht, Rückenmark von Virus-fixe-Kaninchen zur Behandlung von Epileptikern zu verwenden (BABES, NICOLIĆ) und hat damit sehr gute Resultate erzielt. Ebenso fanden OLMER, LIVON, OLMER, AUDIER eine deutliche Besserung der Gefäßschädigungen, die durch Diabetes oder bei BÜRGERSCHE Krankheit entstanden waren. Auch bei Ischias, Migräne und tabischen Krisen brachte eine Behandlung mit Virus-fixe-Rückenmark deutliche Besserung (HOGENAUER, CRUVEILHIER, NICOLAU). Auch bei Poliomyelitis im Stadium der Lähmung wurden an verschiedenen Orten, darunter auch an der Wiener Kinderklinik, mit Wutschutzimpfung therapeutische Versuche gemacht. Hier war aber kein deutlicher Erfolg zu sehen. Allerdings ist die Zahl der Behandelten bisher eine sehr kleine. MORITZ hatte in Ungarn bei Behandlung der Kinderlähmung anscheinend gute Erfolge. Wie man sieht, handelt es sich hier ausschließlich um therapeutische Versuche bei Nervenkrankheiten. Es scheint mir nun doch sehr wahrscheinlich, daß die erzielten günstigen Erfolge nicht auf der Einspritzung des Wuterregers, sondern auf der der Nervensubstanz beruhen. Jedenfalls wären Kontrollversuche mit Injektion normaler Nervensubstanz dringend notwendig. Solange nicht bewiesen ist, daß das Virus-fixe an der Heilwirkung beteiligt ist, wäre ich sehr dafür, derartige therapeutische Versuche zu unterlassen. Es ist bekannt, daß gerade Menschen mit geschädigtem Nervensystem verhältnismäßig leicht an postvaccinaler Lähmung erkranken. Bei der Möglichkeit, daß das Virus-fixe an diesen Lähmungen ätiologisch beteiligt ist, müßte gezeigt werden, daß man mit Wutimpfstoff bessere Erfolge erzielt als mit normaler Nervensubstanz. Erst dann würde ich eine derartige Anwendung der Wutschutzimpfung für berechtigt halten. GLUSMAN und GOLDENBERG prüften den Einfluß der antirabischen Behandlung auf Tuberkulose-Meerschweinchen und fanden, daß die Tuberkulose keine Kontraindikation gegen die Schutzimpfung bilde. Das scheint insofern von Wichtigkeit, als JOSEF KOCH behauptet hat, daß eine bestehende Tuberkulose durch Wutschutzimpfung ungünstig beeinflusst wird und daher bei dieser Krankheit ganz besonders strenge Indikationsstellung fordert.

## 10. Über Lyssaimmunität.

Da die Tollwuterkrankungen so gut wie immer tödlich enden, sind wir praktisch nicht imstande, anzugeben ob das Überstehen der Krankheit gegen eine neuerliche Infektion unempfindlich macht. Das gilt gleicherweise für natürliche und experimentelle Infektion. Wir sind aber nach dem Ausfall der Immunisierungsversuche sicherlich zu der Behauptung berechtigt, daß ein Überstehen der Krankheit eine sehr beträchtliche und lange andauernde Immunität gegen Reinfektion hervorrufen würde.

Es war PASTEUR'S Großtat, ein wirksames Verfahren zur Immunisierung ausgearbeitet zu haben, das bis heute die unverrückbare Grundlage aller Schutzimpfungsmethoden darstellt, und das nicht nur präinfektionell, sondern auch postinfektionell, wenn rechtzeitig angewendet, vor dem Ausbruch der Erkrankung schützt. Bei jedem der zahlreichen Verfahren der Wutschutzimpfung handelt es sich um eine typische aktive Immunisierung mit dem lebenden oder mit dem abgeschwächten oder schließlich mit dem abgetöteten Erreger. Bei entsprechender Technik und Dosierung läßt sich auf diese Weise beim Menschen (postinfektionell), beim Versuchstier (prä- und postinfektionell), ein hoher Grad von Immunität erreichen. Die Tiere sind nach Ablauf einer bestimmten Latenzzeit gegen starke extracerebrale Infektion geschützt. Über das Verhalten bei cerebraler Infektion wird noch ausführlicher gesprochen werden, auch über die Art, wie Menschen und Haustiere gegen Tollwut immunisiert werden (s. Methoden der Wutschutzimpfung). An dieser Stelle wollen wir zunächst ganz kurz die Art besprechen, wie man Versuchstiere am besten immunisiert.

Zur Immunisierung eignen sich mehr oder minder alle Säugetiere. Von größeren Tieren werden zu Versuchszwecken meist Hunde, Schafe, Ziegen herangezogen, vorwiegend aber werden hiezu die gebräuchlichen kleinen Laboratoriumstiere (Kaninchen, Meerschweinchen, Muriden) verwendet. Ursprünglich wurden solche Tiere nach den Methoden von PASTEUR oder HÖGYES subcutan vorbehandelt, ähnlich wie dies bei den postinfektionellen Schutzimpfungen des Menschen üblich ist. Es wurde also mit nicht virulentem, getrocknetem oder verdünntem Mark begonnen und allmählich zu virulenterem übergegangen. Wenn man dann schließlich zu frischem, unverdünntem Mark gekommen war, wurden große Dosen von frischem, virulentem Virus-fixe noch längere Zeit eingespritzt (BABES, KRAUS). MARIE begann bei Hammeln mit dreimaliger intravenöser Injektion feinfiltrierter Virus-fixe-Emulsion und setzte dann mit vollvirulentem Virus-fixe subcutan fort. GALTIER, ROUX und NOCARD bevorzugten intravenöse Immunisierung mit dichten, frischen Virus-fixe-Aufschwemmungen. Sie konnten mit *einmaliger* intravenöser Injektion schützen und das sogar dann, wenn sie diese erst 24 Stunden nach der Infektion vornahmen. Spätere Untersuchungen zahlreicher Forscher haben ziemlich übereinstimmend zu dem Ergebnis geführt, daß diese Verfahren zwar wirksam sind und auch einen genügend hohen Grad von Immunität hervorrufen, daß sie sich aber durch einfachere Methoden ersetzen lassen, die zum gleichen Ziele führen.

Wenn man ein Virus-fixe besitzt, das subcutan nicht haftet, so kann man ohne jede Vorbereitung frische Virus-fixe-Emulsion unter die Haut des Versuchstieres injizieren und die eingespritzte Menge sehr rasch steigern. Bei Hunden und Hammeln haben wir 10% Virus-fixe-Aufschwemmungen, zunächst



10 ccm, allmählich steigend, eingespritzt, so daß die Tiere schließlich täglich etwa 3 g Virus-fixe-Hirn erhielten. Die Injektionen wurden ungefähr 20mal wiederholt. Drei Wochen nach Abschluß der Behandlung waren die Tiere hochimmun. Dieser Methode haftet nur der eine Nachteil an, daß die verhältnismäßig großen injizierten Mengen oft recht schlecht resorbiert werden; es entstehen manchmal Infiltrate, die sich schwer zurückbilden, hie und da vereitert auch eines derselben; die Tiere kommen dann stark herunter. Wir sind aus diesem Grunde jetzt bei allen Versuchstieren zur intraperitonealen Impfung übergegangen, da vom Bauchfell aus die Resorption der eingespritzten Aufschwemmung restlos und rasch erfolgt. Die benötigte Menge und auch die Zahl der Injektionen sind die gleichen wie bei subcutaner Immunisierung. In letzter Zeit verwenden wir zu diesen Einspritzungen mit sehr gutem Erfolg ein mit Äther durch 72—120 Stunden vorbehandeltes Virus-fixe-Hirn in 10%iger Aufschwemmung (ALIVISATOS, REMLINGER usw.). Wir haben den Eindruck, daß die Immunität bei dieser Behandlung sich rascher ausbildet und höhere Grade erreicht, der gleichen Ansicht ist PEREIRA DA SILVA. Für Kaninchen und Meerschweinchen haben wir uns folgende Methode zurechtgelegt, die sehr gute Ergebnisse zeitigt: Wir injizieren ihnen intraperitoneal an 6 aufeinanderfolgenden Tagen zunächst 1% frische Virus-fixe-Emulsion und dann durch weitere 6—8 Tage 10% Ätherhirnemulsion (72 Stunden). Kaninchen erhalten täglich 5, Meerschweinchen 3 ccm. Die Tiere sind 2—3 Wochen nach Behandlungsabschluß hochimmun. Es gibt übrigens eine große Reihe anderer erfolgreicher Immunisierungsmethoden für Versuchstiere; fast jedes Institut hat seine eigene. Es wurde auch schon bald nach Einführung der Immunisierungsverfahren gezeigt, daß lebendes Virus-fixe nicht notwendig ist, um starke Immunität zu erreichen. REMLINGER, CALMETTE und RODET hatten mit durch Glycerin abgetötetem, BABES, PUSCARIU mit durch Hitze abgetötetem Virus gute Erfolge; TIZZONI und CENTANNI ließen das Virus erst durch Magensaft verdauen und hatten damit sehr gute Ergebnisse. Es besteht kein Zweifel, daß man auch mit durch Desinfizientien (Carbol, Formol, Chloroform, Äther usw.) abgetötetem Virus erfolgreich immunisieren kann. Derartige Impfstoffe stehen ja auch bei der Schutzimpfung des Menschen in großem Ausmaß im Gebrauch. Es ist eine noch ungelöste Frage, ob man mit abgetötetem Impfstoff einen ebenso hohen Grad von Immunität erreichen kann wie mit lebendem. Dies wird sich auch nicht so leicht beantworten lassen, wie es a priori möglich zu sein scheint. Vergleiche des Immunitätsgrades, der bei der gleichen Tierart mit genau denselben Mengen lebenden oder toten Virus erreicht wird, sind nicht ohne weiteres erlaubt; es wäre denn, daß ganz groß angelegte Versuchsreihen stets gleichmäßig in dem einen oder dem anderen Sinne sprächen. Denn bei der Ausbildung der Immunität kommt es nicht nur auf eine gute Immunisierungsmethode an, sondern fast ebenso sehr auf die individuelle Reaktion der gespritzten Tiere, die im Einzelfalle enorme Unterschiede aufweisen kann. Daß man mit abgeschwächten, auch mit abgetöteten Virus-fixe-Emulsionen immunisieren kann, beweisen ja vor allem die am Menschen mit solchen Impfstoffen vorgenommenen großen Behandlungsreihen, wobei der Erfolg nicht schlechter ist als bei Impfung mit lebendem Virus. Ob aber die Immunität, die mit solchen Vaccinen erzielt wird (und ebenso die Rabcidie des Serums, darüber siehe anschließend), ebenso hoch und dauerhaft ist wie bei der Verwendung von lebendem Virus, läßt sich auch bei genauer Sichtung des Schrifttums noch nicht mit Gewißheit entscheiden. Man

hat den Eindruck, aber eben nur den Eindruck, daß bei Verwendung abgetöteten Impfstoffes die Immunität zumindest später auf ihren Höhepunkt gelangt und vielleicht nicht ganz so hochgradig ist wie bei Impfung mit lebendem Virus (BISANTI).

Wenn man nach PASTEUR mit getrocknetem Mark immunisiert, so scheint es keine Rolle zu spielen, ob man länger oder kürzer getrocknetes Mark nimmt (FUNAYAMA). GALLOWAY hatte gute Erfolge, wenn er das Virus-fixe vor Anwendung durch Methylenblau oder Proflavin inaktivierte. MARX hatte seinerzeit behauptet, mit einer *einmaligen* großen Dosis frischen Virus-fixe intraperitoneal starke Immunität erreichen zu können. Nachprüfungen durch MARIE, BISANTI haben das nicht bestätigen können. SCHMIDT-WEYLAND und HERRMANN behaupten, mit durch Hitze (60°) abgetötetem Virus-fixe ebenso gut immunisieren zu können wie mit lebendem Virus. Nach ersterem gibt auch 1%ige Carbolvaccine, die ja von FERMI, PUNTONI, SEMPLE als die Methode der Wahl angesehen wird, ausgezeichnete Erfolge. LEGEZYNSKI und MARKOWSKY fanden jedoch das FERMI-Verfahren unwirksam, was sie auf den hohen Carbolgehalt der Vaccine zurückführten. GLOSTER, BEER, NAMBIAS, SASTRY fanden die FERMI-Methode wohl wirksam, aber lange nicht so gut wie die Äthermethoden. Am schnellsten scheint, wie bereits erwähnt, ein hoher Grad von Immunität bei Anwendung von Äthervirus zu entstehen (REMLINGER, PEREIRA DA SILVA, STUART und KRIKORIAN). Nach REMLINGER beeinflußt gleichzeitige Eiterung das Entstehen der Immunität nicht in ungünstigem Sinne. Nach GLUSMAN, SSOLOWIEWA, PREDTETSCHENSKAJA setzen Alkoholgaben während der Behandlung den Grad der Immunität herab, REMLINGER fand keine Beeinflussung. Splenektomierte Tiere verhalten sich wie normale (PLANTUREUX).

Der Erfolg der Immunisierung scheint auch von der Eigenart des verwendeten Wutvirus abhängig zu sein. SHORTT, MALONE, CRAIGHEAD, MCGUIRE fanden den Pariser Virus-fixe-Stamm wirksamer als den von Kasauli.

Versuche, auf andere Weise als subcutan, intraperitoneal oder seltener intravenös zu immunisieren, haben im allgemeinen wenig Erfolg gehabt. Nach REMLINGER läßt sich intracutan weder mit getrocknetem noch mit Äthervirus erfolgreich immunisieren, LEVADITI ist dies hie und da, aber sehr unregelmäßig, gelungen. REMLINGER konnte Meerschweinchen, denen er wiederholt Virus-fixe oder Straßenvirus in die rasierte Haut einrieb, manchmal gegen nachfolgende *cutane* (!) Infektion schützen. MARIE und MUTERMILCH behaupten, mit stark getrocknetem Mark intracerebral immunisieren zu können, nicht aber mit Äthervirus. Nach REMLINGER, LÖFFLER und SCHWEINBURG ist es unmöglich, auf diesem Wege zu immunisieren. Wir kommen auf diesen seltsamen Umstand bei Erörterung der Theorie der Lyssaimmunität noch zurück.

Zur Immunisierung wird im allgemeinen Kaninchenvirus verwendet, doch kann auch Virus-fixe vom Hunde (JONNESCO), Schaf (KERBLER) usw. gebraucht werden. Zur Immunisierung großer Tiere ist aus ökonomischen Gründen Virus-fixe von Schafen vorzuziehen.

Man kann zweifellos auch Straßenvirus zur Immunisierung verwenden. Dieses hat aber vor dem Virus-fixe keinerlei Vorteile. Straßenvira gehen ja subcutan ganz regelmäßig, intraperitoneal hie und da an. Mit lebendem Virus müßte man daher in diesem Falle äußerst vorsichtig und mit kleinen Dosen beginnen. Dagegen kann man bei denjenigen Immunisierungsmethoden, die mit

abgetötetem Virus arbeiten, Straßenvirus ebensogut verwenden wie Virus-fixe. Es wird allerdings von vielen Seiten in Zweifel gezogen, ob man mit Straßenvirus ebenso starke Immunität (und Serumrubicidie) erreichen kann wie mit Virus-fixe. Die Frage ist nicht einwandfrei gelöst. Ich halte sie auch für bedeutungslos, weil wohl niemand Grund hat, das sicher hochwirksame Virus-fixe nicht zu verwenden. Für praktische Immunisierungsversuche kommt Straßenvirus keinesfalls in Betracht.

Die Dauer der Immunität ist nicht sicher festgestellt. Wie jede aktive Immunität dauert sie sicher lange, etwa ein Jahr und darüber, und wird sehr allmählich geringer. Nach HERRMANN nimmt sie schon nach 3 Monaten beträchtlich ab. Wenn nach dem Verhalten der Rubicidie ein Analogieschluß erlaubt wäre (wir werden später sehen, daß er nicht erlaubt ist), so bliebe ein kleiner Rest von Immunität jahrelang erhalten, der praktisch nicht zur Auswirkung käme. Die einmal abgesunkene Immunität ist, ganz wie beim Typhus usw., durch neuerliche Injektionen sehr kleiner Mengen spezifischen Impfstoffes rasch wieder zu heben; auch mit unspezifischen Mitteln (Eiweiß usw.) kommt wieder ein höherer Grad von Immunität zustande, der lange andauern kann (WEICHARDT, BÄCHER).

Wir haben unsere Versuchstiere, besonders seitdem wir Äthervirus zu den Einspritzungen verwenden, so widerstandsfähig machen können, daß sie Injektionen konzentrierter Straßenvirus- und Virus-fixe-Emulsionen subcutan und intramuskulär vertrugen, ohne zu erkranken. Auch gegen corneale und intraokuläre Reinfektion waren sie immun, allerdings nicht immer gegen stärkste Konzentrationen. Gegen cerebrale Straßenvirusinfektionen mit mehrfach letaler Dosis waren sie in den ersten Wochen ebenfalls geschützt; später ist dies nicht mehr der Fall; das gleiche finden ISABOLINSKY und ZEITLIN in ihren Versuchen. Dagegen gelingt es fast nie, gegen cerebrale Virus-fixe-Infektion zu schützen, auch dann nicht, wenn man noch viel länger und mit größeren Dosen immunisiert als wir es für gewöhnlich tun. Man erreicht höchstens Immunität gegen die Dosis letalis minima; aber schon die Verdoppelung der Virus-fixe-Konzentration führt häufig und fast immer ohne Verzögerung zur Erkrankung. Der Grund hierfür ist nach BUSSON folgender: Mit unseren Immunisierungsmethoden erzeugen wir eine *antiinfektiöse* (virulicide), also direkt gegen das Virus gerichtete Immunität. Die entstandenen Immunkörper sind fähig, das Virus an der Vermehrung zu hindern und abzutöten. Wir können aber *keine antitoxische* Immunität hervorrufen, weil die Lyssatoxine zwar ganz bestimmt vorhanden sind, aber bisher noch nicht dargestellt werden konnten; das Gift ist ja im Nervensystem fest verankert. Gegen das toxisch und hirnspezifisch eingestellte Virus-fixe könnten wir nur mit Antitoxinen wirkungsvoll vorgehen; diese gibt es aber vorläufig nicht, und wahrscheinlich werden auch im immunisierten Organismus gar keine gebildet. Ich wüßte nicht eine einzige Tatsache, die das Vorhandensein von Wutantitoxinen wahrscheinlich machte. Die erzeugten viruliciden Antikörper können also wohl das Virus vernichten; gegen die beim Zerfall des Virus-fixe freiwerdenden Toxine sind sie aber machtlos, da sie keine antitoxische Wirkung haben. Da nach BUSSON die Erkrankung durch die rasch einsetzende, starke Toxinproduktion ausgelöst wird, ohne daß das fest an die Hirnzellen gebundene Virus-fixe sich erst stark zu vermehren brauchte, und da nach KRAUS das zellgebundene Virus den Immunkörpern nur schwer zugänglich ist, so ist

der Schutz gegen die cerebrale Virus-fixe-Infektion nicht oder fast nicht zu erzielen. Bei cerebraler Straßenwutinfektion muß sich das Virus erst beträchtlich vermehren, was nicht in der Zelle geschehen muß. Während der Zeit der Vermehrung ist es den zerstörenden Kräften der viruliciden Antikörper zugänglich und kann von ihnen vernichtet werden.

Wenn man dem Immuntier das Virus-fixe auf anderem als cerebralem Wege einspritzt, so liegen die Verhältnisse ganz anders. Da gelangt das Virus nur allmählich entlang den Nervenbahnen an den Ort seiner Wirksamkeit und kann von den im Organismus kreisenden Immunkörpern erreicht und vernichtet werden, bevor es sich in den Ganglienzellen fest verankert. Es ist daher eine entsprechend hohe Immunität auch gegen starke extracerebrale Virus-fixe-Infektion voll wirksam.

Die Lyssaimmunität ist streng spezifisch. Es besteht keine immunologische Verwandtschaft mit anderen Virus- oder sonstigen Infektionskrankheiten. Insbesondere sind Lyssaimmuntiere in keiner Weise gegen Infektion mit dem Virus der AUJESZKYSchen Krankheit (Pseudolyssa) geschützt (GERLACH und SCHWEINBURG), ebenso erliegen Tiere, die gegen AUJESZKYSche Krankheit immunisiert werden, auch der schwächsten, eben noch wirksamen Wutinfektion. Es bestehen auch keine Beziehungen zum Virus des Herpes simplex (SCHWEINBURG, SHOPE, SABIN) oder der Encephalitis lethargica (SCHWEINBURG). D'AUNOY und FINE prüften die Beziehungen zwischen Wut- und Proteus x 19-Infektion und fanden keinerlei gegenseitige Beeinflussung. Auch gegen Viperngift immunisierte Tiere waren für Lyssa genau so empfänglich wie Normaltiere (NIKOLIČ). BUSSON glaubte eine gewisse Beziehung zwischen Wut und Variolavaccine annehmen zu dürfen. In seinen Versuchen starben von den vorher mit Erfolg vaccinierten Meerschweinchen nach intramuskulärer Straßenwutinfektion weniger Tiere an Wut als von den nicht vaccinierten Kontrolltieren. Eingehende Nachprüfungen von GILDEMEISTER und KARMANN haben dieses Versuchsergebnis nicht bestätigen können. Dagegen fanden BUSSON sowie GILDEMEISTER und KARMANN übereinstimmend, daß die Vaccination beim Lyssaimmuntier genau so verläuft wie beim Normaltier und daß eine in die Inkubationsperiode fallende Vaccination Ausbruch und Form der Wut nicht beeinflußt. GITOVIC fand keinerlei sichere Beziehung zwischen Lyssa und Variolavaccine.

Dagegen scheinen nach noch unveröffentlichten Versuchen von SCHWEINBURG und WOLFRAM gewisse immunologische Beziehungen zwischen Lyssa und Pemphigus zu bestehen. Der Erreger des Pemphigus ist ja nach den Arbeiten von URBACH und WOLFRAM ein ektodermotropes, filtrierbares Virus. Nach den Erfahrungen von SCHWEINBURG und WOLFRAM gelingt es nicht oder nur sehr schwer, das Pemphigusvirus beim Lyssaimmuntier zum Angehen zu bringen. Pemphigusimmuntiere dagegen zeigen meist gar keine oder nur sehr geringe Widerstandskraft gegen Lyssainfektion. (Auch serologisch läßt sich eine gewisse Verwandtschaft nachweisen; darüber später.)

Lyssaimmuntiere, die mit einem Virus-fixe-Stamm stark immunisiert sind, sind nach unseren sehr ausgedehnten Erfahrungen gegen alle Virus-fixe-Stämme, aber auch gegen alle Straßenwutstämme immun, und zwar ebenso stark wie gegen den zur Immunisierung verwendeten Stamm. Die Pluralität der Straßenvira nach PUNTONI erscheint in diesen Versuchen nicht bestätigt. Andere Forscher (REMLINGER u. a.) sind zu dem gleichen Ergebnis gekommen. Nur

TEODORASCU beschreibt zwei Straßenwutstämme, von erfolglos geimpften Menschen stammend, denen die gekreuzte Immunität gegen Virus-fixe und andere Straßenvirusstämme fehlte.

#### Zur Theorie der Lyssaimmunität.

Über die Entstehung der Lyssaimmunität gibt es eine Reihe von Theorien älterer Forscher, die zum größeren Teil nur mehr historischen Wert haben; hier seien nur die wichtigsten in gedrängter Kürze angeführt. Wer für Einzelheiten Interesse hat, sei auf KRAUS, GERLACH, SCHWEINBURG, S. 254f. und KRAUS und SCHWEINBURG im Handbuch von KOLLE-KRAUS-UHLENHUT, Bd. 8, S. 715f. 1929, verwiesen.

PASTEUR nahm an, daß im Zentralnervensystem der an Wut verendeten Tiere sich neben den Wutmikroben und seinen Giften noch eine „Matière vaccinale“ finde, die beim Austrocknen erhalten bleibe und bei den Einspritzungen auf Gehirn und Rückenmark schützend einwirke. Diese Vorstellung entsprach der damaligen Ansicht, daß in Bakterienkulturen neben den Giften auch Gegengifte (immunisierende Körper) gebildet werden (KRAUS). HÖGYES war ursprünglich der gleichen Ansicht wie PASTEUR. Später nahm er an, daß die Nervenzellen durch Aufnahme zunächst kleiner Virusmengen gegen größere unempfindlich werden.

BABES hielt die im Serum nachweisbaren rabiciden Substanzen für die eigentlichen Immunkörper.

MARX nahm an, daß das Virus-fixe für den Menschen unschädlich sei und im Organismus leicht zerstört werde; die dabei freiwerdenden Gifte lösten den Zellreiz zur Immunkörperbildung aus.

KRAUS und seine Mitarbeiter fassen die Immunisierung gegen Lyssa als aktive Schutzimpfung mit dem Erreger auf, die genau so wie die gegen Typhus, Cholera usw. verläuft. Dieser Ansicht möchten wir uns voll und ganz anschließen. Der ganze Verlauf der Schutzimpfung, das verhältnismäßig späte Auftreten der Immunkörper, ihr langsames, aber andauerndes Steigen bis zu sehr hohen Graden, die lange Dauer und das sehr allmähliche, oft gar nicht völlige Abklingen der Immunität entsprechen genau dem Verlauf der Immunität bei Typhus, Cholera usw.

Die Frage, in welchen Organen die Antikörper, die die Immunität bei Tollwut bedingen, entstehen, wurde in früherer Zeit gar nicht in den Kreis der zahlreichen Untersuchungen über die Immunität einbezogen. Bei LUBINSKI und PRAUSNITZ finden wir den meines Wissens ersten Anhaltspunkt für den Ort der Antikörperbildung. Dort heißt es S. 101 bei Besprechung der ätiologischen Bedeutung des Virus-fixe als Ursache postvaccinaler Lähmungen:

„... denn ebenso wie sich das Straßenvirus latent im Gehirn aufhalten kann, ebenso möchten wir das gleiche für das in viel größerer Menge injizierte Virus-fixe annehmen. Ja, wir halten sogar die Anwesenheit des Virus-fixe im Gehirn für durchaus notwendig. Denn entsprechend der EHRLICHschen Seitenkettentheorie sind die Antikörper nichts anderes als die auf spezifische Reize hin in Überzahl produzierten und in die Blutbahn abgestoßenen Receptoren der mit besonderer Affinität für das Virus abgestatteten Zellen. Als derartige Zellen müssen wir auf Grund des klinischen Bildes der Lyssa diejenigen des Zentralnervensystems ansehen. An diese muß demnach ebenso wie das Straßenvirus auch das Virus-fixe gebunden werden, um überhaupt die Bildung der für Lyssa spezifischen Antikörper zu ermöglichen. Daher scheint es nicht erstaunlich, wenn man bei den während

oder kurz nach Immunisierung gegen Lyssa anderweitig, (d. h. nicht an Wut. Erg. d. Ref.), verstorbenen Patienten dieses Virus-fixe im Gehirn nachweisen kann . . .“

Diese Theorie des Entstehens der Lyssaimmunität, die also die Bildung der spezifischen Antikörper ins Gehirn verlegt und als Abwehrtätigkeit der Gehirnzellen gegen das eingebrachte Virus auffaßt, ist auf den ersten Blick sehr bestechend; dies um so mehr, als ja das eingespritzte Virus, wie bekannt, sehr rasch auf dem Nervenwege von der Injektionsstelle ins Gehirn wandert. Bei Durchsicht des Schrifttums fanden wir allerdings keine experimentelle Stütze dieser von LUBINSKI und PRAUSNITZ aufgestellten Theorie. LÖFFLER und SCHWEINBURG glaubten auf Grund dieser Ansicht, durch *cerebrale* Injektion unterschwelliger Virus-fixe-Dosen sehr rasch und ausgiebig immunisieren zu können. Ihre ausgedehnten Versuche ergaben aber, daß man nicht imstande ist, mit einmaliger, aber auch nicht mit mehrmaliger cerebraler Einspritzung unterschwelliger Virusdosen den Versuchstieren auch nur den geringsten Grad von Immunität zu verleihen. Selbst wenn man bis zu 10 solcher cerebraler Einspritzungen in entsprechenden Abständen vornimmt und 2—15 Wochen später mit der Dosis letalis minima infiziert, erkrankten die Tiere ausnahmslos und ohne Verzögerung an Wut. REMLINGER und BAILLY sind zu genau denselben Ergebnissen gekommen, MARIE und MUTERMILCH konnten allerdings mit meningalen (subduralen) Injektionen starke Immunität erzielen; das ist aber kein Widerspruch zu den eben angeführten negativen Ergebnissen bei cerebraler Injektion. Die meningale, also ins Mesoderm ausgeführte Injektion ist ähnlich der subcutanen, intramuskulären usw. und daher grundsätzlich verschieden von der cerebralen, bei der das Virus ohne jede weitere Wanderung an Ort und Stelle seine pathogene Wirkung entfalten kann.

Es ergab sich weiter, daß während der cerebralen Behandlung eine große Anzahl der Tiere nach 2—8 Einspritzungen an Wut erkrankte, obwohl die Summe der eingespritzten Mengen die tödliche Minimaldosis nicht einmal erreichte. Es findet also im Gehirn nicht nur kein Abbau des dorthin eingebrachten Wutvirus statt, sondern es muß sich überdies das in unterschwelligen Dosen eingespritzte Virus noch vermehren. LÖFFLER und SCHWEINBURG ziehen daraus den Schluß, daß das Gehirn nicht die Fähigkeit hat, Wutvirus abzutöten; daher kann die Bildung der Antikörper nicht im Gehirn stattfinden, sie müssen vielmehr in anderen Organen gebildet werden. Daraus erklärt sich auch die Unwirksamkeit der cerebralen Immunisierungsversuche. Die *cerebralen* Immunisierungsversuche sind also die *einzigsten*, die zu keinem positiven Ergebnis führen, während ja auf allen anderen Wegen die Tollwutimmunisierung mehr oder minder leicht gelingt. Bei jeder anderen Art der Injektion (subcutan, intramuskulär, intravenös usw.) gelangt die eingespritzte Emulsion nicht nur in das Gehirn; der wirksame (krankmachende) Teil wandert allerdings auf dem Nervenwege dorthin; aber ein weitaus größerer Teil der Aufschwemmung wird wie jede beliebige Emulsion von den Gefäßen aufgenommen, im ganzen Körper verteilt und schließlich irgendwo verarbeitet (unschädlich gemacht). Bei der cerebralen Einspritzung gelangt aber das Virus sogleich an den Ort der Wahl; es besteht keine Notwendigkeit, zu wandern, um an den Ort der Wirksamkeit zu gelangen; das Virus gerät daher nicht in die allgemeine Zirkulation und kommt also auch nicht in die Organe, in denen es abgebaut wird. Das Gehirn, das, wie eben gezeigt wurde, nicht die Fähigkeit hat, das Wutvirus zu

zerstören, ist demzufolge auch nicht imstande, die Antikörper zu erzeugen. LÖFFLER und SCHWEINBURG suchten nun die Organe festzustellen, die als Bildungsstätten der Antikörper in Betracht kommen konnten. Angeregt durch ähnliche Versuche bei bakteriellen Infektionen (wie sie in den zusammenfassenden Arbeiten von BIELING, JUNGEBLUT, JAFFÉ, WALLBACH beschrieben sind) und bei Variolavaccine (ZURUKZOGLU und JOFFÉ, PASCHEN, WALTHARD, GOLDMANN u. a.) prüften sie die Wirkung der Blockade des reticuloendothelialen Systems auf die Entstehung der Lyssaimmunität. Sie konnten tatsächlich zeigen, daß ausgiebige vorherige Blockade (durch intravenöse Injektion von 10 ccm 10% PREIFFER-Tusche durch 2 Wochen) und Fortsetzung der Blockierung während der intraperitonealen Immunisierung die Ausbildung der Immunität im Vergleich zu unbehandelten Kontrolltieren weitgehend verhindert. Die blockierten Tiere zeigen wohl einen schwachen Grad von Immunität, weil es ja selbstverständlich ganz unmöglich ist, alle Zellen des Reticuloendothels zu blockieren. (Wenn das möglich wäre, so wäre dies wohl mit dem Tode des Versuchstieres gleichbedeutend.) Meist waren die blockierten Tiere höchstens gegen die 2fache, manchmal gegen die 5fache Dosis letalis minima geschützt, die nicht blockierten in gleicher Weise immunisierten Kontrolltiere vertrugen jedoch ausnahmslos die 25fache letale Minimaldosis. Die Versuche sind in genügend großer Zahl angestellt worden und alle im gleichen Sinne ausgefallen. Nachprüfungen sind mir nicht bekannt geworden. Es ergibt sich also, daß *die Immunität gegen Tollwutinfektion bedingenden Antikörper, die im Gehirn zur Wirkung gelangen, nicht dort, sondern im Reticuloendothel entstehen*. Sie müssen deshalb zumindest vorwiegend im Gehirn zur Wirksamkeit kommen, weil ja bei genügend starker Immunität auch Schutz gegen cerebrale Straßenwutinfektion mit mehrfach tödlicher Dosis besteht. Bei dieser Infektionsart ist aber das Virus stets nur im Zentralnervensystem und in keinem anderen Organ vorhanden. Es muß daher dort von den Immunkörpern vernichtet werden. Daß Splenektomie das Entstehen der Lyssaimmunität nicht beeinträchtigt (PLANTUREUX), spricht nicht gegen diese Auffassung, da ja auch nach Exstirpation der Milz noch reichlich reticuloendotheliales Gewebe im Körper zurückbleibt.

Der intensive Reiz, den die Immunisierung auf die reticuloendothelialen Elemente des Organismus ausübt, ruft nicht nur starke Antikörperproduktion hervor, sondern wirkt auch auf lange Zeit fort. Das monate-, ja jahrelange Fortbestehen der Immunität ist doch nur damit zu erklären, daß die einmal zur Antikörperbildung angeregten Organe diese Tätigkeit noch sehr lange fortsetzen, auch wenn die äußere Anregung zur Antikörperbildung längst nicht mehr fortbesteht. Die gebildeten Immunkörper werden ja, wie alle anderen körpereigenen und körperfremden Substanzen, entweder im Organismus weitgehend verändert und bis zur Unwirksamkeit abgebaut oder sie werden ausgeschieden. Das lange Fortbestehen der Immunität bei Tollwut (und ganz so bei Scharlach, Typhus, Cholera usw.) ist eben nur durch immer weitere Antikörperbildung zu erklären.

LÖFFLER und SCHWEINBURG konnten folgendes zeigen: Wenn man Versuchstiere so stark immunisiert hat, daß sie gegen cerebrale Infektion unempfindlich geworden sind, so kann man durch nachfolgende ausgiebige Blockade den Immunitätsgrad stark herabsetzen. (Ähnliches wurde für Streptokokken und Pneumokokken von SINGER und ADLER, H. MEYER, BASS gezeigt.) Diese

Versuche sind eine Bestätigung der ersten Versuchsreihen von LÖFFLER und SCHWEINBURG. Sie zeigen ebenfalls die überragende Rolle, die das Reticuloendothel bei der Bildung derjenigen Antikörper spielt, die die Immunität bei Lyssa bedingen.

*Wenn wir zum Abschluß das Gesagte kurz zusammenfassen wollen, können wir folgendes feststellen: Die Immunisierung gegen Tollwut gelingt mit dem lebenden vollvirulenten, mit dem abgeschwächten und auch mit dem abgetöteten Erreger. Die Äthervaccinen haben sich uns zur schnellen Bildung starker Immunität am besten bewährt. Die geeignetsten Immunisierungsverfahren sind subcutane oder intraperitoneale Einspritzungen der Virus-fixe-Emulsionen. Es handelt sich um eine aktive Immunisierung so wie bei Typhus, Cholera usw. Die Immunität entsteht, so wie jede andere aktive Immunität, ziemlich langsam. Unmittelbar nach Abschluß der immunisierenden Behandlung sind die Tiere überhaupt nicht oder nur in sehr geringem Maße immun. 2—3 Wochen nach Ende der Behandlung hat die Immunität meist ihren höchsten Grad erreicht. Die Tiere vertragen dann die subcutane und intramuskuläre Infektion mit konzentrierten hochvirulenten Straßenvirus- oder Virus-fixe-Emulsionen, ohne zu erkranken. Auch gegen corneale und intraokuläre Infektion mit der mehrfach tödlichen Dosis sind sie immun. Die meisten vertragen sogar cerebrale Injektion dichter Straßenvirusemulsionen. Nur der cerebralen Infektion mit starken Virus-fixe-Aufschwemmungen erliegen sie fast immer.*

*Die Dauer der Immunität ist eine lange (Monate bis Jahre), sie nimmt sehr allmählich ab und kann leicht wieder verstärkt werden. Die die Immunität bedingenden Antikörper entstehen im Reticuloendothel. Ihre Ausbildung kann durch Blockade weitgehend vermindert werden. Ebenso kann bereits bestehende Immunität durch den gleichen Eingriff stark herabgesetzt werden.*

## 11. Über rabicides Serum.

### a) Herstellung, Wertbestimmung, Wirkung in vitro.

Wenn man Menschen oder Tiere zu Heilzwecken postinfektionell (aber präventiv), oder nicht infizierte Versuchstiere zu experimentellen Zwecken nach den verschiedenen Methoden mit Virus-fixe-Emulsionen längere Zeit behandelt, so werden sie nicht nur nach einiger Zeit immun, sondern es gewinnt auch ihr Serum die Eigenschaft, unter bestimmten Versuchsbedingungen das Wutvirus im Reagensglas abzutöten. Den ersten Nachweis dieser rabiciden Serumantikörper verdanken wir BABES und LEPP. Zur Erzeugung eines solchen rabiciden Serums benützen wir die gleichen Methoden, wie sie bei der Immunisierung Anwendung finden und wie wir sie im Abschnitt über experimentelle Immunität bereits besprochen haben. Ursprünglich wurden die Versuchstiere, die zur Serumgewinnung dienen sollten, zunächst nach PASTEUR und HÖGYES behandelt und dann längere Zeit mit großen Dosen lebenden Virus-fixe subcutan nachgespritzt (BABES, KRAUS, MARIE). Die Stärke des rabiciden Serums ist, abgesehen von individuellen Eigenschaften des Versuchstieres, die eine sehr große Rolle spielen, vor allem von der Menge des eingespritzten Antigens und von der häufigen, regelmäßigen Einspritzung (ein- bis zweitägige Intervalle zwischen den einzelnen Injektionen) abhängig. Alle Säugetiere, und auch der schutzgeimpfte Mensch, geben bei entsprechender Behandlung ein derartiges rabicides Serum. (Über Ausnahmen s. später.) Pferde, Esel, Hammel, Kaninchen sollen nach



KRAUS und FERMI das beste Serum liefern. Das rabicide Serum ist rein virulicid (lyssicid), also nur gegen den Erreger gerichtet, aber in keiner Weise antitoxisch. Es ist also nicht imstande, die (zwar noch nie rein dargestellten) Gifte (Toxine) zu neutralisieren, die der Wuterreger bei Ausbruch der Krankheit produziert, oder die in diesem Zeitpunkt durch seinen Zerfall frei werden. (*Endotoxine im Sinne PFEIFFERS*). Es lassen sich freilich aus Wuthirnen durch Filtration (BABES, DE BLASI und RUSSO TRAVALLI) oder durch Behandlung mit 1% Kalilauge und nachheriges Fällen mit 1% Essigsäure (HELLER und BERTARELLI) giftig wirkende Substanzen darstellen. Aber es ist so gut wie sicher, daß diese mit den Toxinen des Wuterregers nicht identisch sind. Und jedenfalls sind diese Gifte nicht imstande, Antitoxine zu erzeugen. Es muß aber hier hervorgehoben werden, daß MARIE, HELLER und BERTARELLI auch mit Filtraten, Extrakten usw. aus normalen Gehirnen die gleichen toxischen Wirkungen hervorrufen konnten. *Die mit verschiedenen Methoden aus Wuthirnen dargestellten Gifte sind also nicht wutspezifisch*<sup>1</sup>.

Die im Serum nachweisbaren rabiciden Substanzen entstehen sehr allmählich. Sie werden nach den Blockadeversuchen von LÖFFLER und SCHWEINBURG ebenfalls im Reticuloendothel gebildet. Zu Ende der Behandlung sind sie in den meisten Fällen noch gar nicht oder nur in Spuren nachzuweisen. BABES fand das Serum 20 Tage nach Behandlungsabschluß bereits hochwirksam, TIZZONI und CENTANNI stellten fest, daß es zwischen dem 10. und 25. Tage nach Beendigung der Einspritzungen den Höhepunkt seiner Wirksamkeit erreicht. Nach STUART und KRIKORIAN fehlen nach 14 Tagen die Serumantikörper noch ausnahmslos und unabhängig von der angewandten Methode, am 23. Tage beginnen sie aufzutreten und sind am stärksten zwischen dem 50. und 60. Tage.

Man kann zweifellos nicht nur mit lebendem vollvirulentem, sondern auch mit abgeschwächtem oder abgetötetem Virus beträchtliche Serumrabidie hervorrufen, wobei es gleichgültig zu sein scheint, ob die Abschwächung (Abtötung) durch Trocknen, Hitze, Carbol, Formalin, Glycerin usw. erzielt wird. Nach ALIVISATOS, PEREIRA DA SILVA, SCHWEINBURG entstehen die Serumantikörper am schnellsten bei Anwendung der Äthermethode, sie sind da meist schon bei Beendigung der Impfung festzustellen und steigen innerhalb einer Woche rasch an. Ihre nachweisbare Menge scheint größer zu sein als bei jeder anderen Methode; auch sind sie im Serum besonders lange vorhanden.

PEREIRA DA SILVA fand mit der modifizierten ALIVISATOS-Methode schon 9—10 Tage nach Beginn der Impfung vereinzelt ziemlich starke Rabidie des Serums. 16—24 Tage nach Behandlungsbeginn war sie fast immer in beträchtlichem Maße vorhanden.

PONOMAREW und SOLOVIEFF machen eine 10%ige Virus-fixe-Emulsion in Kochsalz, stellen 4 Stunden aufs Eis, gießen die obenstehende Flüssigkeit ab, mischen im Verhältnis 1 : 4 mit Paraffinum liquidum, schütteln mehrere Stunden im Schüttelapparat und zentrifugieren dann scharf. Hierauf pipettieren sie die obenstehende Flüssigkeit ohne Paraffin und Hirnteile ab. Fast das ganze Virus soll sich in der Flüssigkeit befinden. Mit dieser werden Pferde in steigender Dosis gespritzt. Das so nach einiger Zeit gewonnene Serum ist derart reich an

<sup>1</sup> Siehe KRAUS, GERLACH, SCHWEINBURG, S. 272 u. 390f.

rabiciden Stoffen, daß 10 ccm desselben, 4—24 Stunden vor der Infektion intravenös eingespritzt, 50% der Versuchstiere gegen die subdurale Infektion mit der 1—2fachen Dosis letalis minima schützen. Das ist allerdings ein ganz einzig dastehendes Ergebnis; wir werden darauf noch zurückkommen. Wir bevorzugen zur Herstellung eines hochwirksamen rabiciden Serums die intraperitoneale Vorbehandlung der Versuchstiere mit Äthervirus, wie wir sie im vorhergehenden Abschnitt geschildert haben.

Die Fähigkeit, rabicide Substanzen zu bilden, ist bei den einzelnen Versuchstieren sehr verschieden entwickelt. Bei ganz gleicher Vorbehandlung gleichschwerer Kaninchen fanden wir gelegentlich das Serum des einen hochwirksam, das des zweiten ließ hingegen gar keine oder nur sehr geringe Rabicidie nachweisen. Die Wirksamkeit des Serums ist nach AGUEDA, FERREIRA, CONTE um so größer, je reicher das Vaccin an Antigen, aber auch an Nervensubstanz ist (s. auch PEREIRA DA SILVA). Es scheint auch nicht gleichgültig zu sein, was für einen Virus-fixe-Stamm man zur Behandlung benützt. Der Wiener (PASTEUR) Stamm ist dazu sehr gut befähigt, ebenso ein aus Krakau bezogener. Ein vor vielen Jahren aus Nisch an das hiesige Institut geschickter Virus-fixe-Stamm war bedeutend weniger geeignet, obwohl er wesentlich virulenter war und eine kürzere Inkubation hatte (4 Tage) als unser Wiener Stamm. Ich hebe dies besonders hervor, weil jüngst ANDO behauptete, daß Vira mit kürzerer Inkubation schneller und besser Antikörper bildeten als solche mit längerer. Das steht also mit unseren Erfahrungen in Widerspruch. Es läßt sich auch rein theoretisch kaum einsehen, warum die kürzere Inkubation eines Stammes für die Antikörperbildung von Vorteil sein sollte. Es gibt ja auch bei fast allen Bakterien Stämme, die gute oder schlechte Antikörperbildner sind; für dieses offenbar rein individuelle Verhalten, bei dem meines Wissens Virulenz und Inkubation keine Rolle spielen, sind mir ebenfalls keine Gründe bekannt.

Die rabiciden Eigenschaften des Serums bleiben beim Versuchstier sehr verschieden lang erhalten. Auch dies ist, von individuellen Eigenschaften der Versuchstiere abgesehen, vorwiegend von der Dauer und Stärke der Vorbehandlung abhängig. Nach PEREIRA DA SILVA haben Menschen, die in 5 Injektionen 25 ccm Äthervaccine (aus der grauen Hirnsubstanz hergestellt) erhielten, 42 Tage nach Abschluß der Behandlung keine nachweisbare Serumrabidie mehr. Nach 10 derartigen Einspritzungen wirkte das Serum nach 105, 248, ja nach 400 Tagen noch stark virulicid.

*Wertbestimmung des rabiciden Serums.* Jedes nach einer der verschiedenen Methoden gewonnene Serum muß, bevor es experimentell oder gar therapeutisch verwendet wird, auf seine Sterilität und seinen Gehalt an rabiciden Antikörpern geprüft werden. Letztere Prüfung kann nur in vitro ausgeführt werden. Es besteht die Möglichkeit, zur stets gleichen Serummenge steigende Virusmengen zuzusetzen, wie die meisten Forscher und auch wir es jetzt vorziehen, oder zur stets gleichen Virusverdünnung fallende Serummengen. Der letztere Weg ist bei Auswertung noch nie geprüfter Sera zumindest zeitraubend, da wir zunächst nicht wissen, mit welcher Virusverdünnung wir arbeiten sollen und dann unter Umständen so kleine Serummengen verwenden müssen, daß ein genaues quantitatives Arbeiten unmöglich wird. Die Virusverdünnung muß genauest dosierbar sein und zu vergleichenden Bestimmungen muß stets das gleiche Stückchen Medulla oblongata verwendet werden, womöglich von Kaninchen derselben

Rasse, die gleich lang krank waren. Wir sind ja auch dann nicht sicher, mit stets gleichen Virusmengen zu arbeiten, aber die Erfahrung hat gezeigt, daß auf diese Art grobe Fehler vermieden werden. Nach dem Vorschlag von KRAUS benützen wir bei diesen Versuchen als Testobjekt Virus-fixe-Verdünnungen, die mit größter Sorgfalt lange Zeit verrieben und dann durch Papier filtriert werden. KRAUS hebt die Filtration als besonders wichtig hervor, weil größere Partikelchen, deren Inneres vom Serum nicht erreicht werden kann, die Versuchsergebnisse empfindlich beeinflussen. Wir geben dann die gleiche Menge steigender Viruskonzentrationen und Serums in die Eprouvette, mischen gründlich durch und lassen die Emulsion längere Zeit stehen, wobei sehr häufig umgeschüttelt werden muß. Gleichzeitig werden Kochsalz-Viruskontrollen der schwächsten Konzentrationen und weiters die gleichen Mischungen wie mit dem zu prüfenden Serum auch mit Normalserum aufgestellt. Nach Ablauf der bestimmten Zeit wird von jedem Röhrchen ein Meerschweinchen cerebral geimpft. Der Versuch kann nur dann als gelungen und verwertbar bezeichnet werden, wenn alle Kontrolltiere rechtzeitig an Wut erkranken. Das hängt hauptsächlich von der Zeit und Temperatur ab, bei denen der Versuch ausgeführt wird. Nach MARIE geht die Bindung sofort vonstatten, so daß langer Kontakt zwischen Serum und Virusemulsion überflüssig sei. Das ist aber nach späteren Versuchen (LÖFFLER und SCHWEINBURG, KONDO, GLUSMAN und SSOLOWIEWA u. a.) bestimmt nicht richtig. Auch MARIEs Angabe, daß die Serum-Virusbindung eine sehr lockere sei und durch Waschen wieder aufgehoben werde, konnte bei Nachprüfungen nicht bestätigt werden (NIKOLAJEWA). Zweifellos wird die Bindung durch Aufenthalt im Thermostaten beschleunigt (MURILLO, KONDO). Nach den beiden letzteren vollzieht sich die Bindung bei 37° in 2 Stunden, bei Zimmertemperatur in 18—20 Stunden. Ursprünglich hielten wir Jahre hindurch die Virus-Serummischungen 2 Stunden bei 37° und waren damit recht zufrieden. Nach einigen Jahren zeigte sich hie und da, daß bei dieser Versuchsanordnung ein Teil der Kontrollen ebenfalls gesund blieb. Offenbar hat die Einwirkung der Thermostatentemperatur allein genügt, das verdünnte Virus-fixe zu schädigen. (Die Einwirkung höherer Temperaturen auf Virus-fixe-Verdünnungen ist bisher wenig beachtet worden, man hat sich immer nur mit dem Einfluß der Temperatur auf das Virus-fixe-haltige Gehirn oder Rückenmark beschäftigt. Ich lasse derzeit im Institut den Einfluß verschiedener Temperaturen auf Virus-fixe-Verdünnungen prüfen. Die Versuche sind noch im Gange, aber soviel läßt sich schon jetzt sagen, daß die Temperatur von 37° Virus-fixe-Emulsionen sehr rasch schädigt und die Keime in kurzer Zeit vernichtet.) LÖFFLER und SCHWEINBURG haben dann die Zeit des Verweilens im Thermostaten auf eine halbe Stunde heruntersetzt. Die Ergebnisse waren gute. Doch verhehlten wir uns nicht, daß bei so kurzem Kontakt zwischen Serum und Virus das Ergebnis vielleicht ungünstiger erscheinen könnte als es dem tatsächlichen Wert des Serums entspräche, d. h. daß es stärker sein könne als aus dem Versuchsergebnis hervorgeht. GLUSMAN und SSOLOWIEWA, die bei 2stündigem Verweilen des Virus-Serumgemisches im Thermostaten ebenfalls Versuchsfehler beobachteten, in dem Sinne, daß infolge unspezifischer Temperatureinwirkung auf das Virus hie und da Kontrolltiere gesund blieben, haben die Versuchstechnik in anderer und, wie mir scheint, besserer Weise abgeändert. Sie halten das Gemisch 24 Stunden im Kühlschrank bei 0—2° C, wobei sehr häufig und energisch umgeschüttelt werden muß. Bei

dieser Versuchsanordnung ist die schädigende Wirkung höherer Temperaturen auf das Virus ausgeschaltet und der Kontakt Serum-Virus ein genügend langer. Wenn man nach diesen 24 Stunden die Meerschweinchen mit dem Gemisch impft, so erkranken die Kontrolltiere ausnahmslos. Wir arbeiten seit mehreren Jahren nur mehr auf diese Weise und sind mit den Ergebnissen sehr zufrieden.

Ein rabicides Serum kann nur dann als halbwegs gut und für weitere Versuche als brauchbar bezeichnet werden, wenn es bei der eben beschriebenen Technik wenigstens die 5fache Dosis letalis minima abtötet. Wenn beispielsweise die Dosis letalis minima cerebralis unseres Virus-fixe 1 : 500 beträgt, so muß ein brauchbares spezifisches Serum die Verdünnung 1 : 100 abtöten.

Zur richtigen Beurteilung gewisser anscheinend paradoxer Ergebnisse der rabiciden Versuche sei auf eine Beobachtung von MARIE verwiesen. Dieser konnte in ausgedehnten Untersuchungen zeigen, daß wiederholt große und kleine Serumdosen das Virus zerstören, daß aber mittlere dies nicht imstande sind. Trotz gewisser Analogien bei anderen Erregern und Seris ist derzeit keine befriedigende Erklärung dieses Vorganges möglich.

Es läßt sich fast nach jeder Methode leicht ein Serum herstellen, das stark rabicide Eigenschaften hat. Bei langer, antigenreicher Vorbehandlung gelingt es aber, besonders bei Anwendung der Ätherhirnmethoden, viel stärker wirksame Sera zu erzielen<sup>1</sup>.

MURILLO konnte ein Serum herstellen, welches sogar *unfiltriertes* konzentriertes Virus bei 37° in einer halben Stunde, bei Zimmertemperatur in 4 Stunden, zerstörte. Wir haben im Institut wiederholt Kaninchen so vorbehandelt, daß ihr Serum im rabiciden Reagensglasversuch die Virus-fixe-Verdünnung 1 : 10, aber auch gleich dichte Emulsionen von Straßenvirus mit weit höherer Dosis letalis minima (beispielsweise 1 : 30 000) abtötete. Das Serum hat also die 50fache Dosis letalis minima unseres Virus-fixe, aber auch die 15 000fache (!) eines Straßenvirus zu zerstören vermocht.

Rabicide Sera wirken, obwohl ja zu ihrer Erzeugung große Mengen Nervensubstanz eingespritzt werden müssen, niemals neurotoxisch (REMLINGER, KRAUS u. a.). Man kann den Versuchstieren cerebral große Mengen solcher Sera einspritzen, ohne daß die Tiere irgendein Krankheitszeichen zeigen. Andererseits haben neurotoxische Sera im Reagensglas keinerlei abtötende Wirkung auf Virus-fixe-Emulsionen, gleichgiltig, von welchem Tiere das Serum stammt und ob homologes oder heterologes Serum verwendet wird (MARIE, BABES, MURILLO). Neurotoxische Sera haben also keine lyssiciden Eigenschaften, *das Lyssaserum wirkt direkt auf den Lyssaerreger, ist also, wie bereits eingangs erwähnt, ein spezifisch antiinfektiöses, virulicides (im Sinne R. PFEIFFERS)*.

Nach KRAUS ist der Mechanismus der Serumeinwirkung auf das Virus noch nicht völlig klargestellt. Wahrscheinlich haben wir es mit einem komplexen Antikörper zu tun, der (ganz so wie bakteriolytisches Serum die Bakterien) das Virus zerstört. Es wäre freilich auch möglich, daß es sich um ein bakteriotropes Serum handelt, das das Virus nur sensibilisiert, also zur Zerstörung durch die normalen Kräfte des lebenden Organismus vorbereitet (BIGLIERI, VILLEGAS, OYARZABAL). Letztere Annahme läßt sich zwar vorläufig nicht widerlegen, hat aber wenig oder gar nichts für sich. Es gelingt nicht, im Adsorptionsversuch

<sup>1</sup> Näheres s. bei PEREIRA DA SILVA und bei LUBINSKI und PRAUSNITZ, S. 86, ferner bei KRAUS und SCHWEINBURG, S. 709.

mit normaler Hirnemulsion von empfänglichen oder unempfindlichen Tieren die Antikörper des rabiciden Serums zu binden, wohl aber mit Virus-fixe-Emulsionen (FRIEDBERGER und v. EISLER). Die Bindungsfähigkeit der Virus-fixe-Emulsionen für rabicides Serum wird nach MARIE, FRIEDBERGER und v. EISLER durch Erwärmen auf 60° oder durch längere Austrocknung abgeschwächt, durch Erhitzen auf 100° oder Trocknen durch 9 Tage aufgehoben. Das rabicide Serum behält bei Erwärmen auf 58° und 64° seine Wirkung. Es wird unwirksam, wenn man es 30 Min. auf 80° erwärmt (KONDO). *Das mit einem bestimmten Virus-fixe-Stamme hergestellte Serum wirkt nach unseren ausgedehnten diesbezüglichen Erfahrungen abtötend auf alle anderen Virus-fixe-Stämme, aber auch auf alle von uns untersuchten Straßenvutstämme.* Auch in diesen Versuchen hat sich ein kein Anhaltspunkt für die von PUNTONI behauptete Pluralität der Straßenvira ergeben. Die bereits früher erwähnten zwei Straßenvutstämme, die TEODORASCU beschrieb, weichen allerdings auch serologisch von der Norm ab.

*Das rabicide Serum ist streng spezifisch; es ist imstande, ausschließlich Wutvirus in vitro abzutöten.* Es hat keinerlei Wirkung auf andere neurotrophe Vira. Die Vira der AUJESZKYSCHEN Krankheit (GERLACH und SCHWEINBURG), des Herpes, der Variolavaccine (MARIE und URBAIN), der Poliomyelitis, der Staupe usw. werden von ihm nicht beeinflusst. Ebensovienig haben mit diesen Viris hergestellte, auch noch so hochwertige Sera die Fähigkeit, Lyssavirus im Reagensglas abzutöten. Nur zum Virus des Pemphigus scheinen, ebenfalls nach noch unveröffentlichten Versuchen von SCHWEINBURG und WOLFRAM, gewisse Beziehungen zu bestehen. Sera von an Pemphigus erkrankten Menschen, von Kaninchen, die eine Pemphigusencephalitis überstanden haben oder gegen Pemphigus immunisiert worden waren, haben häufig die Eigenschaft, Lyssavirus in vitro abzutöten. Lyssaserum hat auch auf den Pemphiguserreger manchmal eine abtötende Wirkung.

Der rabicide Versuch mit einem hochwertigen Lyssaserum ist daher differentialdiagnostisch von großem Wert. Hauptsächlich mit seiner Hilfe konnten der Erreger des *Oulou-Fato* in Süd-Westafrika (BOUVIER, NEITZ und THOMAS, CURASSON und DISCHAMPS u. a.), der Erreger der großen südamerikanischen Rinderepidemie (Mal de cadéras, HAUPT und REHAAG, CARINI, KRAUS, KRAUS und DURAN, REMLINGER und BAILLY) und das Trinidadvirus (MÉTIVIER, DE VERTUEIL, HURST und PAVAN, KRAUS und DURAN, REMLINGER und BAILLY u. a.) als Straßenvutvira erkannt werden. (Daneben spielte freilich auch der manchmal gelungene Nachweis von NEGRI-Körpern eine große Rolle in der Differentialdiagnose.) Die klinisch oft auf große Schwierigkeiten stoßende Differentialdiagnose gegen AUJESZKYSCHEN Krankheit und gegen cerebrale Staupe kann häufig nur mittels des rabiciden Versuchs gestellt werden, da unter Umständen alle anderen unterscheidenden Symptome versagen. Beim nicht allzu seltenen Fehlen der NEGRI-Körper bei der Wut, beim gelegentlichen, wenn auch seltenen Vorkommen des Wutvirus im Blut und den verschiedenen parenchymatösen Organen und bei der manchmal auffallend kurzen Inkubation einzelner Straßenvira kann die Entscheidung, ob Wut oder AUJESZKYSCHEN Krankheit vorliegt, nur mittels des rabiciden Versuchs gefällt werden (Näheres s. GERLACH und SCHWEINBURG). Auch zur Differentialdiagnose gewisser Fälle von postvaccinaler Lähmung, die unter dem Bilde der LANDRYSCHEN Paralyse verlaufen, gegenüber akuter Poliomyelitis wird der rabicide Versuch mit Vorteil herangezogen werden, obwohl hier schon

die Unmöglichkeit, das Virus der HEINE-MEDINSchen Krankheit auf die gebräuchlichen Laboratoriumstiere zu übertragen, die Bestimmung des Virus möglich macht.

Die Frage, ob Lyssaserum auch *präcipitierend* wirkt, ist noch nicht einwandfrei entschieden. Ältere Arbeiten von LÄSSER, POOR und STEINHART, REMLINGER, BULLOCK, SCHULTZ u. a. haben durchwegs negative Ergebnisse gezeigt. Besonders LÄSSER hat sich in einer sehr ausführlichen Arbeit mit der Präcipitation befaßt. Die Antigenextrakte wurden auf verschiedenste Weise hergestellt (Koktoantigen, Glycerinextrakte aus dem Gehirn oder aus Hirnemulsionen, wässrige und alkoholische Extrakte). Es ergab sich, daß Lyssaserum im Gegensatz zu Normalserum die Antigene flockt. Das spezifische Serum gab aber auch mit anderen neurotrophen Viris (Staupe, Borna usw.) die gleiche Präcipitation; sie ist also nicht artspezifisch, sondern höchstens gruppenspezifisch für alle neurotrophen Vira; das ist sehr interessant, weil, wie bereits ausgeführt, das Lyssaserum im rabiciden Versuch streng spezifisch ist und andere verwandte Vira nicht beeinflußt. Es müßten daher die rabiciden und die präcipitierenden Antikörper, falls letztere überhaupt vorhanden sind, verschiedene Körper sein.

Wir haben uns im Institut jahrelang mit verschiedenster Technik bei verschiedenen Temperaturen mit diesem Problem beschäftigt und sind zu negativen Ergebnissen gelangt. Bei Zusatz rabiciden Serums tritt zweifellos gelegentlich eine gewisse Flockung der Hirnaufschwemmungen auf, die stärker ist als die bei Zusatz der gleichen Menge physiologischer Kochsalzlösung. Sie war aber stets gleich stark, ob wir nun Normal- oder Wuthirne verwendeten (oder Hirne von Tieren, die an AUJESZKYScher Krankheit, Herpesencephalitis usw. gestorben waren). *Die Flockung ist also, wenn sie überhaupt auftritt, nicht spezifisch.* HAVENS und MAYFIELD haben 1932 eine Arbeit veröffentlicht, in der sie behaupten, daß 1% Virus-fixe-Aufschwemmungen von Kaninchenhirnen mit rabicidem Kaninchenserum spezifische Flockung geben, nicht aber Normalserum mit Wuthirn oder Lyssaserum mit Normalhirn. Mit Meerschweinchenwuthirnen gelinge der Versuch nicht. Wir haben daraufhin mit der Technik der beiden Forscher unsere seinerzeitigen Versuche wieder aufgenommen. Es steht außer Zweifel, daß durch Lyssaserum hie und da eine Flockung hervorgerufen wird, durch Normalkaninchenserum keine oder eine wesentlich geringere. (Auch bei Normalserum ergeben sich manchmal größere Flocken als bei bloßem Kochsalzzusatz.) Wir konnten aber, ebenso wie in den früheren Versuchen, niemals einen Unterschied in der Flockung von Normalhirn- oder Wuthirnemulsionen sehen. Ich bin nicht imstande, eine Erklärung für diesen so wesentlichen Unterschied im Ausfall meiner Versuche und der von HAVENS und MAYFIELD zu geben. Jedenfalls ist die Frage, ob mit Lyssaserum spezifische Präcipitation möglich ist, noch nicht geklärt, und eine praktische Verwendung der Präcipitation, etwa zur Differentialdiagnose, vorläufig ausgeschlossen. Vielleicht kommen wir auf diesem Gebiete weiter, wenn wir zur Herstellung der rabiciden Sera zur Präcipitation nicht Virus-fixe-Hirn, sondern Wutspeicheldrüsen verwenden, um möglicherweise auf diese Art die nichtspezifische Flockung der Normalhirne zu vermeiden. Den gleichen Weg hat HOROWITZ-WLASSOWA bei ihren Komplementbindungsversuchen eingeschlagen.

Komplementbindungsversuche sind mit rabicidem Serum in großer Zahl und von den verschiedensten Forschern ausgeführt worden. Alle älteren Versuche

sind insofern negativ ausgefallen, als das spezifische Serum nicht nur mit Lyssa-hirn oder Extrakten aus diesem, sondern auch mit Normalhirn positive Ablenkung gab (HELLER und TOMARKIN, FRIEDBERGER, BARONI, KOZEWALOFF, KOSTRZEWSKI, CENTANNI, CORNWALL u. a.). DOBROWOLSKAJA (zit. nach LUBINSKI und PRAUSNITZ) behauptet, daß sogar Serum normaler Tiere, auf der Höhe der Verdauung entnommen, besonders nach fettreicher Nahrung, die Hämolyse hemme. Nur BERTARELLI will spezifische Ablenkung erzielt haben. Daß die Komplementbindungsreaktion unspezifisch, d. h. auch mit Normalhirn positiv ausfällt, wird von NEDRIGALOFF und SZAWTSCHENKO, später von HOROWITZ-WLASSOWA wohl mit Recht darauf zurückgeführt, daß bei der Immunisierung eine Sensibilisierung nicht nur gegen den Wuterreger, sondern auch gegen das notwendigerweise mitgeführte Hirnweiß (oder die Hirnlipoide? d. Verfasser) stattfindet. (Siehe auch den Ausfall der Intracutanimpfungen bei schutzgeimpften Menschen von BIBERSTEIN und LUBINSKI). Um diese unspezifischen Reaktionen zu vermeiden, benützten NEDRIGALOFF und SZAWTSCHENKO als Antigen nicht Extrakte aus Wuthirnen, sondern solche aus den Speicheldrüsen wutkranker Tiere. Dazu sollen Speicheldrüsen von an Straßenwut erkrankten Kaninchen verwendet werden, da bei Virus-fixe-Erkrankungen sehr wenig Virus in den Drüsen vorhanden sein soll. Mit diesen Antigenen konnten sie spezifische Bindungen erhalten, ebenso BABES, ZELL, HOROWITZ-WLASSOWA. Letztere schlug mit Erfolg auch den umgekehrten Weg ein, indem sie zur Immunisierung Verreibungen der Speicheldrüsen wutkranker Hunde verwendete, die sie Kaninchen intravenös einspritzte. Das auf diese Art erhaltene rabicide Serum gab auch mit Hirnemulsionen als Antigen nur streng spezifische Bindungen. KRAUS und TAKAKI, KRAUS und MICHALKA haben mit Koktoantigenen nach TORIKATA, NAKAGAWA, TAKAKI gearbeitet und gute Ergebnisse erhalten. Später aber hat MICHALKA diese Versuche eingehend wiederholt und konnte feststellen, daß mit Normalserum und Koktoantigen zwar keine Bindung stattfindet, wohl aber mit Immuns serum, das mit andern neurotrophen Viris hergestellt war. Ebenso fand er Hemmung der Hämolyse, wenn er Hirnkoktoantigene anderer Viruskrankheiten mit rabicidem Serum zusammenbrachte. Durch gewisse Änderungen der Methodik (Näheres muß im Original nachgelesen werden) konnten diese unspezifischen Ablenkungen zum Teil vermieden werden, aber absolut spezifische Ergebnisse haben sich doch nicht immer erzielen lassen. KRAUS führte diese Mängel der Methode darauf zurück, daß bei den verschiedenen Immunisierungsverfahren die Kaninchen, ganz individuell, spezifische und unspezifische Antikörper bilden, von denen letztere sich mit den nichtspezifischen Gehirnantigen verbinden. Weiters meinte er, daß die von GILDEMEISTER und HERZOG, LUKSCH, BUSSON u. a. nachgewiesene verwandtschaftliche Beziehung der neurotrophen Vira untereinander mit die Ursache der unspezifischen Bindungen sein dürfte. Letzterer Einwand besteht aber kaum zu Recht, da, wie wir gesehen haben, das Lyssa-serum im rabiciden Versuch streng spezifisch, also nur lyssicid wirkt. Aus den an sich sehr interessanten Versuchen von KRAUS und seinen Mitarbeitern geht meiner Ansicht nach nur das eine hervor, daß man bei diesen Komplementbindungsversuchen das Wuthirn nicht gleichzeitig zur Antikörpererzeugung und als Antigen verwenden darf, sondern daß man entweder mit Speicheldrüsen-einspritzungen das rabicide Serum erzeugen muß (HOROWITZ-WLASSOWA) und dann mit Hirnemulsionen als Antigen erfolgreich arbeiten kann, oder daß man

wie gewöhnlich mit Hirnemulsionen immunisiert und dann Speicheldrüsenextrakte als Antigen verwenden muß, um einwandfrei spezifische Bindungen zu erhalten.

HOTTA konnte allerdings bei Anwendung verschiedenster Methoden niemals streng spezifische Komplementablenkungen erhalten. Auch KONDO und OBANA fanden immer wieder unspezifische Ergebnisse, insbesondere fanden sie wiederholt Bindung Normalserum-Wuthirn und Lyssaserum-Normalhirn. Allerdings geht aus dem Referat nicht hervor (das Original war mir leider nicht zugänglich), ob die Forscher mit Speicheldrüsen als Antigen oder zur Antikörpererzeugung gearbeitet haben, oder ob sie nicht vielmehr, wie ich eher annehmen möchte, mit Hirnschubstanz immunisiert und Hirnextrakte als Antigen verwendet haben. Im letzteren Falle wären nach dem oben Gesagten die unspezifischen Bindungen leicht verständlich. Auch Versuche von MARIE und URBAIN haben keine ganz sicher verwertbaren Ergebnisse gezeitigt. Dagegen berichtet GRÉVAL in zwei Arbeiten über sehr gute Erfolge und streng spezifische Ergebnisse mit einem Antiwuthammelserum. Leider waren mir auch diese Arbeiten im Original nicht erreichbar; aus den kurzen Referaten ist die Methodik seiner Versuche nicht ersichtlich, so daß ich zu meinem Bedauern nichts darüber aussagen kann.

Wenn ich das Gesagte in wenigen Worten zusammenfassen darf, so lassen sich kurz folgende Wirkungen eines guten rabiciden Serums *in vitro* feststellen:

*Das Serum ist imstande, im rabiciden Versuch auch starke Konzentrationen von Lyssavirus abzutöten. Die Wirkung erstreckt sich in gleicher Weise auf alle Virus-fixe- und Straßenwutstämme. Die Wirkung ist streng spezifisch; andere neurotrope Virusarten werden von Lyssaserum nicht abgetötet. Sera, mit anderen neurotrophen Viris hergestellt, haben keine rabicide Wirkung. Der Ausfall eines rabiciden Versuches ist diagnostisch einwandfrei verwertbar.*

*Ob im Lyssaserum spezifisch präzipitierende Substanzen enthalten sind, ist noch fraglich. Vorläufig mangelt es an einer einwandfreien Methodik.*

*Die Ergebnisse der Komplementbindungsversuche scheinen bei Einhaltung gewisser Bedingungen (Verwendung von Speicheldrüsen zur Immunisierung oder als Antigen) diagnostisch verwertbar zu sein. Die Methodik ist aber noch reichlich kompliziert, vielleicht noch nicht einwandfrei festgelegt. Ein praktisch diagnostischer Wert im Einzelfall kommt der Komplementbindung vorläufig nicht zu. Es ist aber anzunehmen, daß man mit geringfügigen Änderungen der Technik bald zum Ziele kommen wird.*

#### b) Über die Wirkung des rabiciden Serums *in vivo*.

Die Spezifität und die Wirksamkeit des rabiciden Serums *in vitro* sind nach dem eben Gesagten über jeden Zweifel erhaben. Über die Möglichkeit, mit einem derartigen Serum im lebenden Organismus prä- oder postinfektionell eine Schutzwirkung oder beim erkrankten Tiere (Menschen) gar eine Heilwirkung zu erzielen, gehen die Ansichten im Schrifttum weit auseinander. Die Wirkung des rabiciden Serums in Tierversuch oder beim gefährdeten Menschen ist aus dem älteren Schrifttum außerordentlich schwer zu beurteilen, weil die Erstdarsteller des Serums, BABES und seine Mitarbeiter, die aus dem Ausfall ihrer diesbezüglichen Versuche auf eine Schutzwirkung, ja auf eine Heilwirkung des Serums schließen, gar keine reinen Serumversuche gemacht haben. KRAUS hatte sich vor vielen Jahren der mühevollen Arbeit unterzogen, die sehr zahlreichen Arbeiten der



rumänischen Schule durchzusehen und jeden einzelnen Versuch genauest zu lesen. Dabei stellte sich heraus, daß ausnahmslos in allen Versuchen den Tieren neben rabicidem Serum auch Virus-fixe-Emulsionen (lebend oder durch Hitze abgetötet) eingespritzt worden waren. Ein Schluß auf die Wirksamkeit des Serums allein läßt sich klarerweise aus derartigen Versuchen nicht ziehen. BABES allerdings meinte, auf diese Art einen Erfolg der Serumbehandlung bewiesen zu haben. Auf diese Arbeiten hin wurde er der Begründer der sogenannten *Serovaccination*, die außer ihm noch MARIE und FERMI in größerem Umfang und mit gutem Erfolg zur Immunisierung von Tieren, aber auch zur Behandlung gebissener Menschen verwendet haben. So wie Toxin-Antitoxingemische immunisierend wirken können (BABES), so soll dies auch bei Serum-Virusgemischen der Fall sein. BESREDKA hat ja gezeigt, daß sensibilisierte Vaccine Antikörper rascher erzeugt als Bakterien allein. Auch soll der Serumzusatz die Resorption des Antigens erleichtern. MARIE hat diese sensibilisierte Wutvaccine als ungefährlich in großen Dosen zu Anfang der Immunisierung bei Tieren verwendet und konnte nach einigen solchen Einspritzungen mit nicht abgeschwächtem Virus-fixe in großen Dosen ohne Schaden fortsetzen. Er und BABES befaßten sich eingehend mit dem Optimum der Mischung zwischen Serum und Virusemulsion. Neutrale Gemische und solche mit Serumüberschuß sind nach BABES unwirksam. Ein Überschuß an Virus ist notwendig und er soll so stark sein, daß das Serum gerade nur die Gefahrlosigkeit der Einspritzungen sichert. REMLINGER hatte allerdings bei intraokulär infizierten Schafen auch mit *neutralen* Gemischen Erfolge, wenn er 2—3 Tage nach der Infektion 20 ccm einer derartigen Mischung subcutan injizierte. Diese Versuche und zahlreiche ähnliche anderer Forscher sind theoretisch sehr interessant und ihre Erfolge recht bemerkenswert. Trotzdem ist die Serumvaccination beim Menschen fast vollständig aufgegeben worden. Nur FERMI verwendet sie planmäßig und das Bukarester Institut in nicht recht verständlicher Anwendungsweise.

Es ist aber vollständig klar, daß derartige Versuche für die Beurteilung der Möglichkeit einer präventiven oder kurativen Wirkung des rabiciden Serums gänzlich ausscheiden. Hier wird das Virus durch das Serum sozusagen präpariert, vielleicht in seiner immunisierenden Wirkung verbessert, aber diese Wirkung, geht bestimmt vom Virus, nicht vom Serum aus.

FERMI und später REPETTO behaupten allerdings, daß ein mit dem Virus Sassari hergestelltes hochwertiges rabicides Serum mit Virus Sassari subcutan infizierte Mäuse in 100% gegen den Ausbruch der Krankheit schützt, selbst wenn das Serum erst 4 Tage nach der Infektion eingespritzt wird. Diese Versuchsergebnisse sind einzig dastehend. FERMI erwiderte auf die zahlreichen negativen Ergebnisse der Nachprüfer, daß seine Versuche keinerlei Schlüsse auf die Wirksamkeit anderer (das heißt mit anderen Virus-fixe-Stämmen hergestellter) Sera oder bei anderen Tierarten zulassen, er habe bei häufigster Wiederholung mit seinem Serum bei Mäusen immer dieselben günstigen Ergebnisse. KRAUS und FUKUHARA haben mit einem hochwertigen Sassariserum (der Stamm war von FERMI bezogen) auch mit wiederholten großen Dosen weder prä- noch postinfektionell Kaninchen, Mäuse, Ratten, die nach FERMI'S Angaben subcutan mit Virus Sassari infiziert worden waren, vor dem Ausbruch der Erkrankung retten können, ja es wurde nicht einmal eine Inkubationsverlängerung oder ein prothahiertes Krankheitsbild beobachtet. Der Widerspruch der Versuchsergebnisse

von KRAUS und FERMI springt in die Augen. Auch andere Nachprüfer haben FERMIS Erfolge nicht bestätigen können.

Schließlich liegen im älteren Schrifttum positive Ergebnisse einer reinen Serumtherapie noch von TIZZONI, CENTANNI und SCHWARZ vor. Ihr hochwertiges Kaninchenserum war sogar postinfektionell wirksam, gleichgültig, ob es intravenös, subcutan oder intraperitoneal eingespritzt wurde. Die Behandlung der Tiere begann 7—14 Tage, nachdem die Tiere mit einem Straßenvirus infiziert worden waren. Es wurden täglich 3—5 ccm, im ganzen 11—26 ccm Serum eingespritzt. Die Kontrollen erkrankten 14—18 Tage nach der Infektion, die mit Serum behandelten Tiere blieben alle gesund, obwohl sie zum Teil schon Symptome der beginnenden Wut gezeigt hatten, die sich wieder vollständig zurückbildeten; die Tiere blieben andauernd gesund. (Bericht nach LUBINSKI und PRAUSNITZ, S. 84.) Von den zahlreichen Nachprüfern hat kein einziger diese Ergebnisse, die seinerzeit berechtigtes Aufsehen erregten, bestätigen können.

Ausgedehnte Versuche über Schutzwirkung des rabiciden Serums haben weiters KRAUS und FUKUHARA angestellt. Zu den Versuchen wurden hochwertige rabicide Sera von Pferden, Hunden, Hammeln, Kaninchen verwendet, die im Reagensglas die 10fache Dosis letalis minima oft schon nach ganz kurzer Einwirkung vernichteten und hie und da auch unfiltrierte, konzentrierte Aufschwemmungen abtöteten. *Aber alle diese Sera waren im Tierversuch vollständig unwirksam*, auch wenn mehrere Tage lang große Mengen subcutan, intraperitoneal, intravenös eingespritzt wurden und die Infektion erst nachträglich stattfand. Gleichgültig ob man dann die Tiere cerebral, intraokulär oder intravenös infizierte, ob man dazu konzentriertes oder verdünntes Straßenvirus oder Virus-fixe nahm, es gelang niemals, ein Tier vor dem Ausbruch der Krankheit zu schützen. Ob einzelne Fälle von verlängerter Inkubation auf Serumwirkung zurückgeführt werden können, ist zumindest fraglich; bei großen Versuchsreihen anderer Art (zum Beispiel bei gewöhnlicher intramuskulärer oder subcutaner Straßenvirusinfektion) finden sich immer wieder einzelne Tiere, die später erkranken als es der Inkubation des betreffenden Virus entspricht.

Die einzigen Erfolge erzielten KRAUS und HOLOBUT, wenn sie corneal mit Virus-fixe infizierten und gleichzeitig oder bis zu 2 Stunden später 0,1 ccm Lyssaserum intraokulär einspritzten. Alle so behandelten Kaninchen blieben gesund; wenn man statt rabiciden Serums Normalserum einspritzte, erlagen alle Tiere der Infektion. Sehr bemerkenswert ist, daß alle Tiere an Wut starben, wenn man ihnen täglich mehrere Tage vor der cornealen Infektion und noch mehrmals nachher, 10 ccm des gleichen rabiciden Serums (also eine 400 bis 600fach so große Dosis als sie intraokulär erhielten) intravenös einspritzte. An den Mißerfolgen dieser massigen intravenösen Serumbehandlung kann nicht die Verdünnung des Serums durch das Blut allein die Schuld tragen. Die Versuche geben aber gerade durch ihren negativen Ausfall die Erklärung für die gute Wirkung der intraokulären Serumanwendung bei cornealer Infektion. In diesem Falle wirkt infolge der eigenartigen Verhältnisse des Flüssigkeitswechsels im Auge das konzentrierte Serum längere Zeit auf das Virus ein, noch bevor es in die Nervenbahn gelangt ist (LUBINSKI und PRAUSNITZ). Nach Versuchen von KRAUS und FUKUHARA, KÖNIGSTEIN und HOLOBUT befindet sich das Virus 6 Stunden nach cornealer Infektion bereits in den großen Nervenstämmen. Weder deren Durchschneidung zu dieser Zeit, noch Enucleation des Auges kann

die Tiere vor dem Ausbruch der Tollwut schützen. So wird es verständlich, daß intraokulär angewendetes rabicides Serum, später als 2 Stunden nach der Infektion, die Tiere nicht mehr zu schützen vermag. Vor dieser Zeit kann das konzentrierte Serum in direkten Kontakt mit dem noch nicht in die Nervenbahnen eingedrungenen Virus treten und es vernichten. Wenn der Ausdruck erlaubt ist, möchte ich sagen, daß es sich bei diesen erfolgreichen Versuchen von KRAUS und HOLOBUT um einen Vitroversuch in vivo handelt.

Zu genau den gleichen Ergebnissen kamen MARIE, BORGER, MURILLO, REMLINGER, KRAIOUCHKINE, SEMPLE, MIESSNER und KAPFBERGER. Sie waren niemals imstande, durch präinfektionelle, geschweige denn postinfektionelle, häufig wiederholte größte Gaben hochwertigen Serums den Ausbruch der Krankheit zu verhindern oder auch nur zu verzögern.

Es ist vielleicht nicht uninteressant, zu hören, wie KRAUS seine diesbezüglichen Arbeiten abschließt. Nachdem KRAUS, KELLER und CLAIRMONT, ebenso wie MURILLO, festgestellt haben, daß rabicides Serum nur bei direktem Kontakt Virus zu zerstören vermag, sagt er:

*„Diese mitgeteilten Tatsachen haben in der Immunologie kein Analogon. Sera, die sich in vitro als antiinfektiös erweisen, wirken auch bei getrennter Injektion im Organismus, wenn nicht curativ, so doch präventiv auf die zugehörigen Mikroben ebenso wie in vitro“* (KRAUS und SCHWEINBURG, S. 718).

Wenn man die Versuche von KRAUS und FUKUHARA, MURILLO usw. genau einsieht, so sind ihre Ergebnisse ganz eindeutig. Trotzdem ließe sich ein kleiner Einwand gegen sie erheben. Die Infektion der Versuchstiere ist stets mit verhältnismäßig großen Dosen und meist cerebral, intraokulär, corneal oder intraneural erfolgt. Das sind Bedingungen, bei denen die Immunität schon sehr stark sein muß, um erfolgreich Widerstand zu leisten. BUSSON und SCHWEINBURG waren der Ansicht, daß trotzdem ein geringer Schutz durch das Serum möglich gewesen wäre, der sich aber infolge Art und Stärke der Infektion nicht auswirken konnte; sie haben daher in zahlreichen (nicht veröffentlichten) Versuchen Kaninchen oder Meerschweinchen subcutan oder intramuskulär mit den kleinsten eben noch wirksamen Virusdosen infiziert und vorher oder gleichzeitig oder nachher große Dosen hochwirksamen rabiciden Serums intravenös oder intraperitoneal gespritzt. Die zur Infektion verwendeten Dosen waren so nahe der Dosis letalis minima gewählt, daß hie und da eines der unbehandelten Kontrolltiere gesund blieb. Trotz dieser Versuchsbedingungen, die zum Nachweise einer möglichen Serumwirkung wesentlich günstiger waren als die in den früher erwähnten Versuchen, hat sich auch da keinerlei Erfolg erzielen lassen. Die mit Serum behandelten Tiere erkrankten genau so zahlreich und mit gleicher Inkubation wie die unbehandelten Tiere oder die mit Normalserum gespritzten. Aus dem Ausfall dieser Versuche läßt sich mit Sicherheit schließen, daß rabicides Serum, getrennt vom Virus eingespritzt, unter den bisherigen Versuchsbedingungen völlig wirkungslos ist.

Der Frage, ob es sich hier wirklich um eine Ausnahme von sonst stets gültigen Immunitätsgesetzen handelt, ist zunächst MURILLO in breit angelegten Experimentalversuchen nachgegangen. Er konnte feststellen, daß es gelingt, das Serum auch beim Versuchstier zur lyssiciden Wirkung zu bringen, wenn nur wirklich ein ausgiebiger Kontakt zwischen Virus und Serum gesichert ist. Er zeigte, daß die Tiere gesund blieben, wenn er das Serum in die Nähe des Nervus ischiadicus spritzte und dann in diesen Nerven infizierte. Seine außerordentlich

interessanten und aufschlußreichen Versuche<sup>1</sup> machen es wahrscheinlich, daß das Serum nicht imstande ist, in das Nervengewebe einzudringen, also mit dem ausschließlich in diesem Gewebe verankerten und nur in ihm wirksamen Virus unter den bisherigen Versuchsbedingungen wahrscheinlich überhaupt nicht in Berührung kommt. Nach früheren Versuchen von KRAUS und ADMIRADZIBI, GRAF und MENSCHIKOFF kann ja Serum unter normalen Umständen überhaupt nicht in gesunde Zellen eindringen und daher nur frei zirkulierende Bakterien oder Gifte unschädlich machen. Da nun das Wutvirus einerseits nur auf dem Nervenwege wandert, andererseits im Zentralnervensystem sich fast nur zellgebunden aufhält, findet kein richtiger und länger dauernder Kontakt zwischen Serum und Virus statt; dies erklärt nach MURILLO die Unwirksamkeit des Serums im Tierversuch bei den bis zu dieser Zeit angewendeten Versuchsbedingungen.

Die Ergebnisse MURILLOS führten zwangsläufig zu Versuchen, durch Umspritzung der Bißwunden mit hochwertigem Lyssaserum beim Menschen den Erreger an der Eintrittsstelle mit dem Serum in Berührung zu bringen und dadurch abzutöten. Das ist in vielen Instituten versucht worden; auch wir haben diese Methode in Wien durch eine Reihe von Jahren angewendet, ohne den geringsten Erfolg zu erzielen. Daß unsere Ergebnisse in diesen Jahren schlechter waren als in den vorhergehenden und nachfolgenden, ist gewiß ein Zufall. Denn, daß die Umspritzung der Bißwunden in irgendeiner Weise schaden könnte, ist sicher nicht anzunehmen. Daß aber die lokale Serumbehandlung wirkungslos ist, ist unzweifelhaft. Alle Impfstationen, nicht nur wir, haben sie aufgegeben, weil keinerlei Einfluß dieser Art der Serumanwendung festzustellen war. Das scheint nach den eben erwähnten Versuchen MURILLOS im ersten Augenblick merkwürdig. Aber die Erklärung der Mißerfolge liegt auf der Hand. Wir bekommen ja so gut wie nie einen Impfling zur Behandlung, dessen Bißverletzung weniger als 6 Stunden zurückliegt. In dieser Zeit ist, wie bereits gesagt, das Virus zum größten Teil schon in den Nervenbahnen, in denen es, wie aus MURILLOS Versuchen hervorgeht, vom Serum nicht mehr erreicht werden kann. Deshalb ist die lokale Serumtherapie zur Wirkungslosigkeit verurteilt, so verlockend auch ihre Anwendung theoretisch zunächst erscheinen mag.

In den letzten Jahren sind nun freilich eine Reihe von Arbeiten erschienen, aus denen hervorgeht, daß es doch möglich ist, unter gewissen Versuchsbedingungen das rabicide Serum auch im lebenden Organismus zur Wirkung zu bringen. RODET und GALAVIELLE behaupteten schon 1901, bei gleichzeitiger Virus- und Seruminjektion Inkubationsverlängerung und ausschließlich paralytische Wut beobachtet zu haben (zitiert nach LUBINSKI und PRAUSNITZ).

KONDO konnte wiederholt mit vorheriger Seruminjektion Meerschweinchen gegen nachherige Infektion schützen (1922, zitiert nach LUBINSKI und PRAUSNITZ). NIKOLAJEWA konnte durch subcutane Seruminjektion ebenfalls Meerschweinchen gegen gleichzeitige, sogar subdurale Infektion mit mehrfacher tödlicher Dosis vor dem Ausbruch der Krankheit bewahren. Diese Versuche von NIKOLAJEWA sind eindeutig. Sie stehen in vollem Widerspruch zu den bisher berichteten Mißerfolgen, bei denen ja bestimmt auch die Verdünnung des Serums durch das Blut des Versuchstieres, die durch stärkere Dosierung gewiß nicht ohne weiters ausgeglichen werden kann, eine große Rolle spielt. Obwohl das Serum, mit dem sie arbeitete, besonders hochwertig war, kann diese Tatsache allein ihre

<sup>1</sup> Näheres s. KRAUS, GERLACH, SCHWEINBURG, S. 278.

Erfolge nicht erklären, da ja auch MURILLO, KRAUS und FUKUHARA usw. mit stark wirksamen Seris arbeiteten und sich die Technik NIKOLAJEWAS in nichts von der anderer Forscher zu unterscheiden scheint.

Weiters verdanken wir PROCA, BABES und JONNESCO eingehende Studien über die Serumwirkung. Sie spritzten unmittelbar nach der Infektion Serum in den Herd ein und erzielten Gesundbleiben des Versuchstieres, während die Kontrollen erkrankten. Nur konzentriertes, ohne Desinfiziens aufgehobenes Serum war von Erfolg; ein geringer Zusatz von Ameisensäure oder salicylsaurem Natrium verbesserte noch die Ergebnisse. Sie stellten weiters fest, daß präventive Seruminspritzung gegen Infektion an der Schwanzwurzel nicht schützte, wohl aber gegen intraplantare Infektion. Bei Mäusen konnten sie bei starker und langer intraperitonealer Vorbehandlung auch dann Erfolge erzielen, wenn sie das Wutvirus in die Schwanzwurzel einspritzten.

HOYT, FISK, MOORE stellten fest, daß von cerebral infizierten weißen Mäusen dreimal soviel gesund blieben als gewöhnlich, wenn man ihnen vorher mehrmals größere Mengen Lyssaserum intraperitoneal einspritzte.

Schon 1913 hat PFEILER Versuche veröffentlicht, in denen er Schafe durch intraspinal Injektion von 20 ccm rabicidem Serum gegen nachträgliche kamerale Infektion schützte. Ja der Schutz gelang hie und da auch postinfektionell, wenn das Serum nicht später als 3—5 Tage nach der Infektion injiziert wurde. Die PFEILERSchen sehr ausführlichen Versuchsprotokolle lassen seine guten Ergebnisse einwandfrei erscheinen. Merkwürdigerweise ist seine Arbeit, die doch von größter Bedeutung ist, nur wenig nachgeprüft und seine Erfolge sind nicht bestätigt worden. Doch liegt seinen Versuchen zweifellos der sehr richtige Gedanke zugrunde, durch intraspinal Einspritzungen das Serum vielleicht ins Gehirn und dadurch mit dem dort verankerten Virus in unverdünntem Zustand in innige Berührung zu bringen<sup>1</sup>. Wir müssen hier freilich die Frage vorläufig offen lassen, ob intraspinal eingespritztes Serum in das Gehirn übertritt. Es besteht ja sicher nicht nur eine Blut-Liquor- und Blut-Hirnschranke, sondern auch eine Hirn-Liquorschranke. LÖFFLER und SCHWEINBURG ist es jedenfalls nie gelungen, einen Übertritt intraspinal eingespritzter Farbstoffe ins Gehirn nachzuweisen. Ausgedehnte Versuche von PONOMAREW und TSCHESCHKOFF, von PONOMAREW, TSCHESCHKOFF und METALNIKOW, von SPERANSKY, sowie von anderen russischen Forschern, sprechen im gleichen Sinne. Ihre sehr aufschlußreichen Arbeiten müssen im Original nachgelesen werden. Jedenfalls geht aus ihnen hervor, daß intraspinal eingespritztes Serum unter normalen Versuchsbedingungen nicht ins Zentralnervensystem übertritt. Dies gelingt aber dann, wenn man durch wiederholtes Ablassen und Wiedereinspritzen von Liquor größere Druckschwankungen im Subarachnoidalraum setzt. Dann wird die Hirn-Liquorschranke durchgängig, und das sofort eingespritzte Serum tritt ins Gehirn über, dringt sogar in die Zellen ein (Farbstoffversuche) und kann dort das Virus zerstören. Auf diese Weise konnten prä- und postinfektionell infizierte Tiere vor dem Ausbruch der Erkrankung geschützt werden. Dieser „Pompage“ genannte Eingriff wurde ja auch von JOWELEW dazu verwendet, intravenös eingespritztes Virus zum Angehen zu bringen (s. bei intravenöser Infektion).

An diese Gedankengänge knüpften LÖFFLER und SCHWEINBURG bei ihren Versuchen an. Wie bereits erwähnt, hatten sie sich zunächst davon überzeugt, daß

<sup>1</sup> Siehe KRAUS, GERLACH, SCHWEINBURG, S. 279 und 280.

intravenös und intraspinal eingebrachtes Serum nicht ins Gehirn übertritt. Es kam ihnen also darauf an, die hemmende Blut-Liquorschranke zu durchbrechen. Sie gingen von den grundlegenden Versuchen von FRÖHLICH und ZAK aus, denen es gelang, durch vorausgegangene intravenöse Theocineinspritzungen und die dadurch verursachte Wasserverarmung des Organismus die Blut-Liquorschranke zu durchbrechen, und so solche Stoffe (Farbstoffe und Arzneien) in das Gehirn und in die Gehirnzellen zu bringen, die normalerweise dort nicht eindringen. Auf diese Weise (Vorbehandlung mit 3%iger Lösung von Theophyllum natrioaceticum, 4 ccm pro Kilogramm Körpergewicht) glaubten LÖFFLER und SCHWEINBURG, das Serum im Gehirn zur Wirkung bringen zu können. Tatsächlich konnten sie alle Kaninchen vor der Erkrankung bewahren, wenn der Infektion 3 solche Injektionen von Theocin und ( $\frac{1}{2}$  Stunde später) 3 ccm Lyssaserum ebenfalls intravenös vorausgeschickt wurden. Die Kaninchen erkrankten nicht, obwohl sie intramuskulär mit der 10—20fachen oder cerebral mit der 2fachen Dosis letalis minima infiziert worden waren. Tiere, die in gleicher Weise mit Lyssaserum ohne Theocin, oder mit Theocin und Normalserum, schließlich mit Theocin allein behandelt wurden, erkrankten ausnahmslos. *Diese Versuche, die jedesmal zum Erfolg führten, zeigen von einer anderen Seite her als es die der russischen Forscher taten, daß die Unwirksamkeit des Lyssaserums in vivo nur eine scheinbare ist, daß es sich um keine Ausnahme von sonst allgemein gültigen Immunitätsgesetzen handelt. Sie zeigen, daß die seinerzeitige Annahme MURILLOS, die Unwirksamkeit des Serums in vivo sei dadurch hervorgerufen, daß kein genügender Kontakt zwischen Serum und Virus besteht, richtig ist. Dieser mangelnde Kontakt ist durch die Blut-Liquor- und Hirn-Liquorschranke bedingt, die das Eindringen des Serums in das Zentralnervensystem und dessen Ganglienzellen verhindern. Wenn man die Blut-Liquorschranke durchbricht, sei es durch Pompage (PONOMAREW und Mitarbeiter) oder durch vorherige intravenöse Theocineinspritzung (LÖFFLER und SCHWEINBURG), dann vermag das Serum in die Gehirnzellen einzudringen und dort, ganz so wie in vitro, seine lyssiciden Eigenschaften zu entfalten.*

So sehr die hier angeführten Versuche von theoretischem Interesse sein mögen, weil sie ja den Mechanismus der scheinbaren Unwirksamkeit des Serums endgültig klären und einen Weg andeuten, wie eine postinfektionelle Serumtherapie möglich sein könnte, so haben sie zunächst keine praktische Bedeutung. Was präinfektionell so schön gelang, führte postinfektionell bei den russischen Forschern fast immer, bei LÖFFLER und SCHWEINBURG immer zu Mißerfolgen. Es gelang ihnen niemals durch gleichzeitig mit der Infektion oder später begonnene intravenöse Theocin-Serumbehandlung die Tiere am Leben zu erhalten. Das konnte natürlich mit der Unfähigkeit des Serums, unter normalen Verhältnissen in die Gehirnzellen eindringen zu können, nicht zusammenhängen. Denn die Blut-Liquorschranke war ja durch Pompage oder Theocin jedesmal vor der Seruminjektion durchbrochen worden. Hier dürfte vielmehr die starke Verdünnung des Serums durch Blut- und Gewebsflüssigkeit eine große Rolle spielen. Da es LÖFFLER und SCHWEINBURG vor allem darauf ankam, eine Methode zu finden, die bei der Behandlung des gebissenen Menschen anwendbar sei, so fiel die nächstliegende Methode, das Serum mehrmals direkt ins Gehirn zu spritzen, was beim Versuchstier ohne weiteres möglich wäre, aus praktischen Gründen fort. Sie kamen nun zu folgender Versuchsanordnung: Nach vorheriger Theocineinspritzung (in einzelnen Versuchen wurde statt des Theocin mit gleichem

Erfolg Dextrosol, eine 66 $\frac{2}{3}$ %ige Traubenzuckerlösung verwendet, die die Flüssigkeit aus den Geweben ins Blut zieht, das Gehirn sozusagen austrocknet und auf diese Art befähigt, Flüssigkeit aus den Liquor enthaltenden Räumen aufzunehmen) wurde durch Occipitalpunktion beim Kaninchen möglichst viel Liquor entnommen (etwa 1—1 $\frac{1}{2}$  ccm) und ebensoviel Serum in die Cysterna occipitalis eingespritzt. Sie konnten auf diese Art alle Versuchstiere gesund erhalten, wenn sie mit ihrem Verfahren 1 Stunde nach der Infektion begannen und es dreimal in 24stündigen Abständen wiederholten. Die Versuche hatten ausnahmslos günstige Ergebnisse, wenn es gelang, eine genügende Menge Liquor zu entnehmen, was nicht immer der Fall war. Zwei Occipitalpunktionen mit nachfolgender Serumeinspritzung genügten nur ausnahmsweise. Ein Teil der Versuche gelang auch ohne vorherige Theocin- (Dextrosol-) Einspritzung. Offenbar wird die Hirn-Liquorschranke schon durch die Occipitalpunktion allein durchgängig. Auch 12 und 18 Stunden nach der Infektion begonnene Behandlung führte vereinzelt, aber nicht regelmäßig, zu Erfolgen.

Die Occipitalpunktion ist beim Kaninchen nicht immer leicht durchzuführen, vor allem ist es verhältnismäßig häufig unmöglich, genügende Liquormengen zu entnehmen, was dann Mißerfolge bedingt. Bei großen Versuchstieren (Schafen) ist der Eingriff in Narkose recht einfach. Beim Menschen ist er nach Angabe der Neurologen technisch sehr leicht und wird zu diagnostischen und therapeutischen Zwecken in den letzten Jahren häufig durchgeführt. Hier läge also die Möglichkeit vor, beim Menschen rabicides Serum therapeutisch mit Erfolg anzuwenden. Freilich wäre dabei praktisch noch eine große Schwierigkeit zu überwinden. Aus den Tierversuchen geht mit voller Deutlichkeit hervor, daß die einmalige Occipitalpunktion mit nachfolgender Serumeinspritzung nicht genügt, daß das Verfahren mindestens dreimal wiederholt werden muß. Beim infizierten Menschen, der sehr häufig erst nach einigen Tagen zur Behandlung kommt, dürften wohl mehr solcher Punktionen notwendig sein, um einen therapeutischen Erfolg zu erzielen. Nun ist kaum anzunehmen, daß Menschen, die sich vollkommen gesund fühlen, an mehreren Tagen nacheinander sich gutwillig einem solchen Eingriff unterziehen werden. Aus diesem Grunde scheint mir die Methode, so gute Ergebnisse sie auch im Tierversuch bietet, für die Behandlung des Menschen kaum anwendbar. SCHWEINBURG ist daher in letzter Zeit in noch unveröffentlichten Versuchen neuerdings zu der Methode der intravenösen Seruminjektion zurückgekehrt. Es wurde bereits gesagt, daß PONOMAREW, TSCHESCHKOFF und METALNIKOW mit Pompage und intravenöser Serumeinspritzung auch postinfektionell einzelne Erfolge hatten, während LÖFFLER und SCHWEINBURG mit der Theocinmethode kein einziges Tier retten konnten. Es wurde auch erwähnt, daß dieses Versagen nur in der zu starken Verdünnung des Serums durch das Blut des Versuchstieres begründet sein könne, da ja die Hirn-Liquorschranke durch Theocin durchgängig gemacht wurde. Infolgedessen suchte SCHWEINBURG durch Steigerung der Serumdosen diese Verdünnung teilweise zu beheben. Statt, wie in den früheren Versuchen, 3 ccm, spritzte er den Tieren postinfektionell 10 ccm Serum intravenös ein, und zwar bei Versuchsbeginn 2mal in einem Zwischenraum von 2 Stunden und an den 3—4 nächsten Tagen je einmal. Das sind für Kaninchen sehr große Dosen, die aber stets anstandslos vertragen wurden.

Die Erfolge mögen aus nachfolgenden Versuchsprotokollen entnommen werden.

Am 8. 9. 36 wurden 6 Kaninchen mit Virus-fixe Breslau 1:600 intramuskulär infiziert (entsprechend etwa der 4fachen Dosis letalis minima). Eines bleibt unbehandelt, erkrankt nach 8 Tagen und stirbt am 9. Tage. Eines erhält unmittelbar nach der Injektion und dann weiter alle 24 Stunden 10 ccm Lyssaserum intravenös, im ganzen 7mal. Es erkrankt ebenfalls am 8. Tage und stirbt nach weiteren 2 Tagen. Die übrigen 4 Tiere erhalten ebenfalls zur gleichen Zeit, im ganzen 5mal, die gleiche Serummenge intravenös, aber unmittelbar vorher die entsprechende Theocinmenge. Sie bleiben in viermonatiger Beobachtung gesund.

Am 5. 10. werden neuerlich 6 Kaninchen in gleicher Weise infiziert. Die Behandlung beginnt 24 Stunden nach der Infektion. Am ersten Behandlungstag wird einmal Theocin und Serum, nach 2 Stunden neuerlich Serum eingespritzt. An den folgenden Tagen je einmal Theocin und 10 ccm Serum intravenös, im ganzen 5 Tage lang. Alle 6 Tiere bleiben gesund. Zwei Tiere, ein unbehandeltes in gleicher Weise infiziertes und ein bloß mit Serum ohne Theocin behandeltes, erkranken beide am 8. Tage und sterben nach eintägiger Krankheitsdauer.

Das waren vielversprechende Ergebnisse, die sich in zahlreichen Versuchen immer wieder bestätigten; es soll freilich nicht verschwiegen werden, daß bei zahlenmäßig weit überwiegenden Erfolgen hie und da auch einzelne Tiere erkrankten, besonders wenn mit der Behandlung erst 12 oder 24 Stunden nach der Infektion begonnen wurde. Bei sogleich nach der Infektion einsetzender Behandlung sind fast alle Tiere gesund geblieben. Nun muß man doch bedenken, daß hier im Tierversuch die Verhältnisse ungünstiger liegen als beim gebissenen Menschen. Man muß ja die Tiere zumindest mit der zweifachen Dosis letalis minima infizieren, um ganz sicher zu sein, daß es ohne Behandlung zur Erkrankung gekommen wäre. Denn bei intramuskulärer oder subcutaner Infektion (nur diese kommen in Betracht, wenn man mit den Verhältnissen beim Menschen vergleichen will) mit der bloß einfachen, wenn auch wiederholt festgestellten Dosis letalis minima, sieht man es immer wieder, daß einzelne Tiere gesund bleiben, was offenbar durch individuelle Eigenschaften des einzelnen Versuchstieres bedingt ist. Wenn nun auch die nichtbehandelten Kontrolltiere erkranken, könnte man doch zu Fehlschlüssen kommen, wenn man das Gesundbleiben der behandelten Tiere immer auf die erfolgreiche Serumwirkung bezöge. Es ist daher zu solchen Versuchen immer die zweifache Dosis letalis minima notwendig, der wohl kein Kaninchen widersteht. Wir haben allerdings in unseren Versuchen manchmal noch weit stärker infiziert, ohne den Erfolg der intravenösen Theocin-Serumbehandlung dadurch in Frage zu stellen.

Beim durch Biß infizierten Menschen wissen wir natürlich nie, wie viele Keime eingedrungen sind. Wahrscheinlich werden es oft viel weniger sein, als es der doppelten bis vierfachen Dosis letalis minima entspricht. Deshalb wird eine derartige Behandlung vielleicht auch noch zu einem Erfolg führen können, wenn sie später begonnen wird als beim Versuchstier. Wir müssen ja auch bedenken, daß wir beim Straßenvirus meist einen längeren Zeitraum für die Behandlung zur Verfügung haben als beim Virus-fixe, das wegen seiner genau bekannten Inkubation und Dosis letalis minima einzig in derartigen Versuchen verwendet werden kann, und das immer schon am 5.—8. Tag zur Erkrankung führt.

Meiner Ansicht nach ist die Schutzimpfung gegen Wut (eine aktive Immunisierung) in zwei Fällen durch eine Serumbehandlung nicht etwa zu ersetzen, wohl aber zu ergänzen, nämlich bei schweren Kopf- und Gesichtsverletzungen,

*Anmerkung während der Korrektur:* Inzwischen ist es mir gelungen, auch einzelne Kaninchen am Leben zu erhalten, bei denen ich erst 40 oder 48 Stunden nach intramuskulärer Infektion mit der doppelten Dosis letalis minima mit der Theocin-Serumbehandlung begann und diese 4 bis 5 Tage fortsetzte.



besonders durch Wölfe, Schakale usw., mit ihrer bekannt kurzen Inkubation, und bei stark verletzten Menschen, die sehr verspätet zur Behandlung kommen. Die Entwicklung einer ausreichenden aktiven Immunität beansprucht auch bei Anwendung stärkster Methoden und großer Mengen nach unseren bisherigen Erfahrungen doch zumindest zwei Wochen von Behandlungsbeginn an, meist aber sogar drei Wochen, bei schlechten Antikörperbildnern noch längere Zeit; es ist klar, daß alle diejenigen an Wut erkranken werden, bei denen die Inkubation des Erregers so kurz ist, daß die Krankheit vor Ablauf dieser Zeit ausbricht. Für solche Fälle, die ja den Hauptanteil an den Mißerfolgen der Wutschutzimpfung ausmachen, scheint mir die Anwendung einer Serumtherapie gleichzeitig mit einer möglichst energisch durchgeführten aktiven Immunisierung notwendig und erfolgversprechend. Die Serumeinspritzungen nach Durchbrechung der Blut-Liquorschranke müßten den in den Gehirnzellen fixierten Erreger abtöten oder wenigstens so weit schädigen, daß seine Vermehrung und vor allem seine Toxinproduktion unterdrückt oder zumindest so lange verzögert wird, bis die aktive Immunität genügend stark wird, um den Ausbruch der Erkrankung zu verhindern. Das sollte eine Serumtherapie leisten und nach dem Ausfall der Tierversuche ist es zumindest möglich, daß sie es auch leisten kann.

Es ist ohne weiteres durchzuführen und bestimmt ganz ungefährlich, Menschen, bei denen die aktive Immunisierung aus den früher angeführten Gründen wahrscheinlich nicht mehr rechtzeitig wirksam werden kann, Theocin und große Serumdosen (50, vielleicht 100 ccm täglich) mehrere Tage hindurch einzuspritzen. Nach dem eindeutigen Ausfall der Tierversuche würde ich mich heute schon für berechtigt halten, im entsprechenden Falle so vorzugehen.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß die Arbeiten der letzten Jahre über das Verhalten des rabiciden Serums in vivo folgende Ergebnisse gebracht haben:

*Die Unwirksamkeit des rabiciden Serums im Tierversuch ist nur eine scheinbare. Wenn es gelingt, das Serum mit dem Virus in genügend langen Kontakt zu bringen, d. h. ihm das Eindringen in die Gehirnzellen zu ermöglichen, so wirkt es ebenso rabicid wie in vitro. Es unterscheidet sich also auch in vivo in keiner Weise von andern bactericiden (viruliciden) Seris. Das Serum kann durch Durchbrechung der Blut-Liquor- bzw. der Hirn-Liquorschranke befähigt werden, den Wuterreger im Zentralnervensystem zu erreichen und zu vernichten oder wenigstens zu schädigen. Dies gelingt im Tierversuch präinfektionell, aber auch postinfektionell, wenn zwischen Infektion und Beginn der Serumbehandlung nur ein kurzer Zeitraum verstrichen ist. Beim Menschen ist die Serumtherapie noch nicht durchgeführt worden. Die Tierversuche haben aber die Frage ihrer Anwendungsmöglichkeit soweit geklärt, daß ein sicherlich ungefährlicher Versuch mit ihr gegebenen Falles gewagt werden könnte. Ihrer Natur nach könnte die rasch, aber nicht lange Zeit wirksame Serumtherapie die aktive Immunisierung, die verhältnismäßig langsam vor sich geht, nur vervollständigen, aber niemals unentbehrlich machen.*

## **12. Über natürliche Immunität und natürliche Rabicidie. Über die Beziehungen der Immunität zur Rabicidie unter natürlichen und künstlichen Bedingungen.**

Alle Säugetiere sind für die Wutinfektion empfänglich. Davon dürfte es keine Ausnahme geben. Aber selbstverständlich schwankt der Grad der Empfänglichkeit, nicht etwa bei den verschiedenen Säugetierarten oder Rassen,

sondern bei den einzelnen Individuen. Gelegentlich von Infektionsversuchen findet man hie und da Tiere, die erst dann erkranken, wenn man sie mit einem Mehrfachen der Dosis letalis minima infiziert. Die Säugetiere verhalten sich also gegen das Wutvirus nicht anders als gegen sonstige bakterielle Krankheitserreger. Eine Ausnahme soll nur für den Igel bestehen, der, allerdings ausschließlich während der Winterschlafperiode, sehr schwer oder gar nicht erkranken soll (JONNESCO). Die verminderte Empfänglichkeit (oder, anders ausgedrückt, ein gewisser Grad angeborener Immunität) geht aber fast nie bis zur Unmöglichkeit, ein solches Tier zu infizieren. Der cerebralen Infektion mit starken Virusdosen erliegen sie fast ausnahmslos. Im Institut PASTEUR in Paris wurde von seiner Gründung bis heute ein einziges Mal ein Kaninchen gefunden, das auch der Infektion ins Gehirn widerstand (VIALA). REMLINGER, HECKENROTH, KONRADI fanden ganz selten Kaninchen und Hunde gegen die Infektion unempfindlich. Im Wiener Institut wurde in den 45 Jahren seines Bestehens niemals ein wutrefraktäres Säugetier gefunden. Mensch und Säugetiere haben in ihrem Blutserum keine lyssiciden Antikörper. (Nur der Igel soll nach PHISALIX ein rabicides Serum besitzen.) Hier stimmen Empfänglichkeit und Mangel an Serumrubicidie überein.

Bei Vögeln liegen die Verhältnisse unter normalen Bedingungen schwieriger. Nach KRAUS und CLAIRMONT lassen sich Hühner, Enten, Gänse und junge Tauben mit dem Wuterreger subdural erfolgreich infizieren. Alte Tauben, Raben, Falken sind für die Wutinfektion nicht empfänglich. Bei alten Tauben kann man die Unempfindlichkeit allerdings durch Hungernlassen, starke Abkühlung, Chloroformnarkose durchbrechen (KRAUS und CLAIRMONT).

Das Serum der für Wut empfänglichen Hühner hat stark rabicide Eigenschaft (KRAUS und MARESCH). Die unempfindlichen Tauben dagegen haben im Blut keine rabiciden Antikörper. Wenn man solche unempfindliche alte Tauben cerebral mit starken Dosen infiziert, so erkranken sie nicht, ihr Serum gewinnt keine rabiciden Eigenschaften; aber das Wutvirus läßt sich in ihrem Gehirn noch längere Zeit (12—36 Tage) durch Übertragung nachweisen (GIBIER, KRAUS und CLAIRMONT). Ganz so liegen die Verhältnisse bei den schwer infizierbaren Hühnern. Wenn man diese mit stärkeren, aber nicht krankmachenden Virusfixe-Dosen subdural infiziert, so läßt sich das Virus ebenfalls noch nach einiger Zeit im Gehirn nachweisen; die Höhe der Serumrubicidie ändert sich jedoch nicht (KRAUS und CLAIRMONT, KRAUS und MARESCH). Übrigens treten auch bei den Säugetieren und beim Menschen weder während der Inkubation noch während der Erkrankung rabicide Substanzen im Blut auf.

Die Kaltblütler sind ausnahmslos gegen Lyssa unempfindlich; Schlangen, Frösche, Schildkröten, Fische wurden von verschiedenen Forschern auch mit starken cerebralen Injektionen geprüft, ohne daß jemals ein Tier erkrankt wäre. Nach PHISALIX hätten Aalserum und das Serum gewisser Vipern die Eigenschaft, Wutvirus im Reagensglas abzutöten. NIKOLIČ fand aber Schlangensera völlig unwirksam. Ausgedehnte Untersuchungen von REMLINGER zeigen, daß die wutrefraktären Kaltblütler in ihrem Serum keinerlei rabicide Substanzen haben. Gegen die cerebrale Impfung verhalten sie sich verschieden. Beim unempfindlichen Frosch verschwindet das Virus nach 3—6 Tagen aus dem Gehirn, bei der gleich unempfindlichen Schildkröte läßt es sich noch 150 bis 302 Tage nach der Infektion nachweisen, bei der Kröte hält es sich im Gehirn

in nachweisbarer Menge nur 3 Tage (REMLINGER und BAILLY, REMLINGER, MANOUÉLIAN und BAILLY).

Das Verhalten des Virus im Gehirn der Schildkröte ist besonders schwer zu verstehen. Denn wir müssen wohl annehmen, daß das Virus bei diesem Tier nicht nur nicht zerstört wird, sondern daß es ganz so wie bei empfänglichen Tieren im Gehirn wandert und sich vermehrt. Anders ist ja der Nachweis des Wuterregers in den verschiedensten Hirnpartien der Schildkröte nicht zu erklären. Bei den Fröschen und Kröten, aus deren Gehirn das Virus sehr rasch verschwindet, muß man wohl daran denken, daß irgendwelche Stoffe des Organismus das Lyssavirus schnell zerstören, wenn wir auch über deren Natur gar nichts wissen als höchstens das eine, daß sie nicht mit den nach Immunisierung im Blutserum auftretenden rabiciden Substanzen identisch sind. Bei der Schildkröte reicht auch diese Erklärung nicht aus. Wenn es bei dieser Tierart trotz Wanderung und Vermehrung des Virus niemals zur Erkankung kommt, so kann das nur so aufgefaßt werden, daß das Gehirn zwar einen Nährboden für den Lyssaerreger abgibt, daß aber das Virus trotz Vermehrung nicht befähigt ist, eine Reaktion der Hirnzellen auf sein Eindringen hervorzurufen.

Es sei hier auch noch erwähnt, daß das Serum der so äußerst selten wutrefraktären Hunde und Kaninchen in denjenigen Fällen, in denen es geprüft wurde, keinerlei rabicide Eigenschaften besaß (VIALA, JONNESCO). JONNESCO fand allerdings einmal ein derartiges Hundeserum stark neurotoxisch.

Die normale Gehirns substanz empfänglicher wie unempfindlicher Tiere hat im Reagensglas keinerlei schädigende Wirkung auf das Lyssavirus (GIBIER, KRAUS und CLAIRMONT).

Es gibt also empfängliche Tiere, deren Serum keine rabiciden Eigenschaften aufweist (Säugetiere), weiters empfängliche mit stark rabicidem Serum (Igel, Hühner) und schließlich unempfindliche, deren Serum keinerlei rabicide Substanzen enthält (Kaltblütler). Bei den unempfindlichen Tieren müssen wir unterscheiden zwischen solchen, die das ins Gehirn eingebrachte Virus sehr rasch zerstören (Kröte, Frosch) und solchen, bei denen es längere Zeit (Tauben) oder ganz besonders lange im Gehirn nachweisbar bleibt (Schildkröte).

*Beim gesunden Tier besteht also zwischen der Immunität oder Empfänglichkeit des Organismus und der vorhandenen oder nicht vorhandenen Rabicidie des Blutes keinerlei nachweisbarer Zusammenhang. Die im Serum vorhandenen rabiciden Antikörper sind nicht mit jenen identisch, die die Immunität des Tieres bedingen.*

Wenn man Menschen oder Säugetiere nach einer der üblichen Methoden gegen Tollwut immunisiert, so treten, wie bereits erwähnt, in ihrem Serum rabicide Substanzen auf. Der Grad der Serumrabidie ist sehr verschieden. Es ist eigentlich strittig, ob er als Maß für den Grad der Immunität gelten darf und ob überhaupt zwischen künstlicher Immunität und Rabidie ein ursächlicher Zusammenhang besteht. Nach dem, was eben über die Beziehungen zwischen Immunität und Rabidie beim normalen Tier gesagt wurde, wäre man verleitet, auch beim immunisierten jede derartige Verbindung in Abrede zu stellen. Die Verhältnisse sind jedoch hier lange nicht so durchsichtig.

CENTANNI hat schon vor vielen Jahren behauptet, daß die Immunität unabhängig von den Eigenschaften des Blutserums sei. Er fand nämlich, daß stark immunisierte Tiere, nachdem die rabicide Wirkung des Blutserums bereits wieder geschwunden war, auch gegen starke, selbst-subdurale Infektion noch

lange Zeit geschützt waren. Weiters zeigte er, daß Tiere mit bereits starker Rabicidie des Blutes einer frühzeitigen Infektion häufig erliegen. CENTANNI ist weiters der Ansicht, daß die rabiciden Substanzen, die im Blut kreisen, mit dem Virus, das nur auf dem Nervenweg wandert und sich nur im Zentralnervensystem aufhält, gar nicht in Berührung kommen. Diese Ansicht wird durch die bereits angeführten Versuchsergebnisse von MURILLO, LÖFFLER und SCHWEINBURG sehr gestützt. Ähnlich zeigte BABES, daß stark immunisierte Hunde etwa 6 Monate nach Behandlung keine rabiciden Antikörper mehr im Serum haben. Trotzdem waren von diesen Hunden nach einem Jahr 79%, nach 2 Jahren 66%, nach 5 Jahren noch mehr als 50% gegen energische Wutinfektion unempfindlich.

Die eben besprochenen Verhältnisse bei natürlich immunen Tieren würden gleichfalls in diesem Sinne sprechen. KRAUS und KREISSL untersuchten die Beziehungen zwischen Immunität und Rabicidie bei nach PASTEUR Schutzgeimpften Menschen. Sie fanden unmittelbar nach Abschluß der Behandlung keine Rabicidie des Blutes, wohl aber 2—3 Wochen später bei den meisten Schutzgeimpften, aber keineswegs bei allen. Nach 85 Tagen waren die rabiciden Antikörper bereits wieder geschwunden; trotzdem sind alle von ihnen untersuchten Impflinge gesund geblieben. Demgegenüber stehen FERMI und seine Schüler LUMBAU und REPETTO und in neuester Zeit STUART und KRIKORIAN streng auf dem Standpunkt, daß die Immunität an das Auftreten der rabiciden Antikörper gebunden ist. FERMI behauptet, eine Impfmethode sei um so besser, je früher und stärker die lyssiciden Substanzen im Blut auftreten. STUART und KRIKORIAN sagen, genügend starke Immunität werde erst dann erreicht, wenn die Antikörper im Blut erscheinen. Hiezu möchte ich aber doch sagen, daß das (übrigens von vielen Seiten bestrittene) gleichzeitige Auftreten von Immunität und Serumrabidie keineswegs bedeuten muß, daß die Serumantikörper und diejenigen, die die Immunität des Organismus bedingen, ein und dieselbe Substanz sein müssen. Es ist im allgemeinen zwar gewiß richtig, daß die rabiciden Substanzen um so früher und in um so größerer Menge im Blut erscheinen, je stärker man immunisiert; es ist weiters nach LÖFFLER und SCHWEINBURG sicher, daß beide Arten von Antikörpern im Reticuloendothel gebildet werden. Aber auch das läßt sich nicht in dem Sinne auslegen, als müßten sie miteinander identisch sein. KRAUS und PEREIRA DA SILVA veröffentlichten je einen Fall von Wut beim Menschen trotz rechtzeitiger Schutzimpfung, wo sich im Serum keine rabiciden Substanzen nachweisen ließen. Aber auch dies spricht meiner Ansicht nach nicht dafür, daß Immunität und Rabicidie durch den gleichen Antikörper hervorgerufen werden, sondern nur dafür, daß in diesen Fällen das Reticuloendothel auf die immunisierende Behandlung überhaupt nicht ansprach. Aber schon in den Versuchen von LÖFFLER und SCHWEINBURG zeigte sich, daß Immunität und Rabicidie sich nicht immer gleichsinnig entwickeln. Bei vorheriger Blockade des Reticuloendothels kam es, wie bereits erwähnt, nur zu sehr schwacher Ausbildung der Immunität, der rabicide Wert des Serums lag aber häufig nicht viel unter dem der Kontrolltiere. Während die bestehende Immunität sich durch nachherige Blockade sehr stark vermindern ließ, gelang dies bei den rabiciden Antikörpern nur in wesentlich geringerem Maße und nicht regelmäßig. Aus diesen Versuchen scheint mir mit aller Deutlichkeit hervorzugehen, daß die Blockade des reticuloendothelialen Systems die Ausbildung der

Immunität des Organismus und das Entstehen der rabiciden Antikörper in verschiedener Art beeinflusst.

Sehr wichtig erscheinen zur Beurteilung dieser Frage auch ältere Versuche von KRAUS und CLAIRMONT, KRAUS und MARESCH.

Wenn man die wutrefraktären Tauben, die im Serum keine rabiciden Substanzen haben, nach einem starken Immunisierungsverfahren behandelt, so ist auch nachher im Blut keine Rabicidie nachzuweisen. Beim Kaltblütler lassen sich ebenfalls keine rabiciden Antikörper erzeugen.

Hühner sind schwer empfänglich und haben von Natur aus ein stark rabicides Serum. Sie lassen sich leicht mit den üblichen Methoden selbst gegen cerebrale Wutinfektion immunisieren. Aber die Rabicidie ihres Blutserums bleibt dabei ganz unverändert und weist, zu den verschiedensten Zeitpunkten geprüft, stets den gleichen Titer wie vor Beginn der Behandlung auf.

Bei wutschutzgeimpften Menschen zeigte in letzter Zeit zunächst PEREIRA DA SILVA, daß bei mäßig starker Wutschutzimpfung die Antikörper nach 42 Tagen, bei sehr starker nach 6 Monaten im Blut nicht mehr nachweisbar waren; trotzdem blieben die Gebissenen gesund. Er fand aber sogar nicht allzuseiten von sicher wutkranken Tieren schwerverletzte Menschen, die nach stärkster Immunisierung zu keinem Zeitpunkt Serumrabidie nachweisen ließen und die doch andauernd gesund blieben.

Eingehende Untersuchungen über die Beziehungen zwischen Rabicidie und Immunität beim schutzgeimpften Menschen verdanken wir weiters GLUSMAN und SOLOWIEWA, die die Rabicidie des Blutes bei sehr zahlreichen, nach HÖGYES-PHILLIPS immunisierten Gebissenen prüften. Sie fanden 3 Wochen nach Behandlungsabschluß nur in 75% der untersuchten Fälle rabicide Antikörper, und auch da meist nur in sehr geringer Menge. Wichtig scheint mir, zu erwähnen, daß die Zusammenstellung dieser Forscher 49 Personen aufweist, die von A-Hunden sehr schwer gebissen waren, von denen 11, in verschiedenen Zeitpunkten geprüft, niemals auch nur Spuren von Serumrabidie nachweisen ließen. Aber auch von diesen 11 Gebissenen ist keiner erkrankt. GLUSMAN und SOLOWIEWA behaupten auch, daß die Häufigkeit, mit der rabicide Substanzen im Organismus entstehen, von der Stärke und Zahl der immunisierenden Einspritzungen unabhängig sei. Das mag wohl insofern richtig sein, als ein Organismus, dessen Reticuloendothel durch eine genügende Zahl von Injektionen nicht zur Bildung rabicider Antikörper veranlaßt wird, auch auf weitere Einspritzungen hin keine bildet. Wenn aber ein Tier (Mensch) zur Bildung von rabiciden Substanzen befähigt ist, so steigt die Antikörperproduktion mit der Zahl und Stärke der Einspritzungen an.

Die russischen Forscher ziehen aus ihren Untersuchungen den Schluß, daß die Virulicidie des Serums niemals einen Maßstab zur Beurteilung des Immunitätszustands abgibt, da insbesondere Fehlen der Rabicidie nicht gegen gut ausgebildete Immunität spricht. Es kommt ihrer Ansicht nach dem Grade der Rabicidie keinerlei Bedeutung für die Beurteilung des Wertes einer Impfmethode zu.

Aus dem Gesagten geht meiner Ansicht nach mit Sicherheit folgendes hervor: *Die die Immunität des Organismus bedingenden Antikörper und die im Serum nachweisbaren sind nicht die gleichen Substanzen, obwohl beide im Reticuloendothel gebildet werden. Die Immunität des Organismus wird nicht durch die rabiciden Stoffe des Blutserums bedingt. Dies gilt unter normalen Verhältnissen, besonders*

*bei den wutrefraktären Tieren. Dies gilt auch bei künstlicher Immunisierung. Bei dieser werden die beiden Arten der Antikörper in den gleichen Organen auf den gleichen Reiz hin gebildet. Die beiden Antikörper können aber zu verschiedenen Zeiten und in verschieden großer Menge bei dem gleichen Tier (Menschen) völlig unabhängig voneinander auftreten. Von großer praktischer Bedeutung ist es, daß bei völligem Fehlen rabicider Antikörper starke Immunität des Organismus bestehen kann. Der durchschnittliche Grad der Rabicidie, der durch eine bestimmte Impfmethode hervorgerufen wird, kann nicht als Maßstab für den immunisatorischen Wert der Methode herangezogen werden.*

### 13. Kurze Übersicht über die derzeit gebräuchlichen Impfmethoden.

Die Schutzimpfung gegen Tollwut ist eine aktive Immunisierung. Rechtzeitig angewendet, verhindert sie meistens den Ausbruch der Erkrankung. Ihre Erfolge sind um so sicherer, je früher sie — nach der Verletzung — begonnen wird. Die Unmöglichkeit, die ausgebrochene Lyssa zu bekämpfen, zeigt die ungeheure Wichtigkeit der rechtzeitigen, prophylaktischen Schutzimpfung. Die älteren Methoden sind bei KRAUS, GERLACH, SCHWEINBURG, bei LUBINSKI und PRAUSNITZ, mit allen technischen Einzelheiten und mit genauer Anführung der Impfschemen beschrieben. Deshalb erfolgt hier nur ein kurzer Überblick.

PASTEUR stellte seinen Impfstoff aus Virus-fixe dar, welches zur Virulenzabschwächung über Kal. caust. verschieden lange Zeit getrocknet worden war. Er begann mit einem durch 15 Tage getrockneten Mark und steigerte allmählich bis auf ein 5tägig getrocknetes. Die Behandlungsdauer erstreckte sich auf 15 Tage, bei schwerer Gebissenen auf 21 Tage. Die ursprüngliche Methode wies aber noch häufig Versager auf und so sah sich schon PASTEUR veranlaßt, die Austrocknungszeit abzukürzen und die Behandlungsdauer zu verlängern.

Die lange Impfdauer und die für den Patienten damit verbundenen Unannehmlichkeiten brachten REMLINGER dazu, ein Impfschema auszuarbeiten, bei welchem die Behandlungszeit auf 5 Tage abgekürzt wird. Es werden täglich 4—6 Injektionen verabreicht.

Eine wichtige Ergänzung erfuhr die Trocknungsmethode durch CALMETTE. Er machte sich die konservierende Wirkung von Glycerin zunutze. Das nach PASTEUR getrocknete Hirn-Rückenmark wird in 1—5 cm lange Stücke geschnitten, in neutral reagierendes Glycerin eingelegt und bei 20° aufbewahrt. So bleibt es lange virulent und wird zur Impfung jedesmal frisch verarbeitet. Das Glycerin hat gleichzeitig eine reinigende Wirkung, wodurch eventuelle Begleitbakterien beseitigt werden können.

ISABOLINSKY und ZEITLIN konservieren frisches Mark in 80% Glycerin. Vor der Impfung wird das Rückenmark mit der 10fachen Menge physiologischer Kochsalzlösung verrieben; davon werden 0,5—2 ccm pro Impfung injiziert, im ganzen 10—15 Injektionen. Unter 3500 Impfungen gab es 5 Todesfälle, keine Myelitis.

Die Austrocknung bewirkt eine Verminderung der Zahl der Erreger im Rückenmark. HÖGYES erzielte das gleiche durch Verdünnung und erreichte dadurch eine weit genauere Dosierung, als durch die Trocknungsmethode erzielt werden kann. Die Virulenz des getrockneten Marks ist nicht immer gleich und

z. B. von der Dicke des Rückenmarks abhängig, im Gegensatz zu den Verdünnungen, bei denen man annehmen kann, daß man in der gleichen Menge der gleichen Verdünnung annähernd gleich viele Keime hat (LÉPINE, CURVEILLIER).

Praktisch wird der Impfstoff hergestellt, indem, streng aseptisch, 1 g frische Virus-fixe-Nervensubstanz in 0,8% Kochsalzlösung verrieben und dann die gewünschte Verdünnung bereitet wird. HÖGYES dosierte die Verdünnung und Behandlungsdauer nach der Schwere des Bisses. Er hatte ausgezeichnete Erfolge und sah fast keine Impfschädigungen.

KOLDAJEW vergleicht die Methoden von PASTEUR und HÖGYES und findet die Ergebnisse der letzteren besser. Es träten dabei aber mehr und schwerere postvaccinale Lähmungen auf als bei der Trocknungsmethode. Die Wirksamkeit dieser letzteren könne man wesentlich durch Einführung von frischem oder ltägigem Mark verbessern.

Frisches Virus-fixe wurde von PROTOPOPOFF zur Schutzimpfung verwendet und zwar injizierte er durch 5—6 Tage, 2mal täglich von einer Verdünnung 1:300. Ebenso wendet PROESCHER frisches Virus-fixe an. Er injizierte durch 10 Tage 2mal täglich 3 ccm von einer Gehirnemulsion, die in 30 ccm Kochsalzlösung 0,12 g Nervensubstanz enthielt. Seine Erfolge waren, auch als er die Virus-fixe-Menge noch verringerte, ausgezeichnet. Es ist die erste Schnellmethode.

PHILIPPS hat einen Impfstoff angegeben, der sich lange Zeit, bis 8 Monate, aufbewahren läßt. Das frische Virus-fixe-Gehirn wird zerrieben und mit Glycerin emulgiert, bis je 0,1 g des Glycerins 15 mg Hirn enthält. Es wird in Ampullen aus dunklem Glas eingefüllt, diese mit Watte verschlossen. Jede Ampulle kommt in eine Epruvette und diese wird danach mit Pyrogallussäure und 2—3 ccm 40% Kalilauge gefüllt, um den Sauerstoff zu absorbieren, da dieser die Virulenz abschwächt. Von dieser Stammemulsion wird je 0,1 ccm mit 2 ccm einer 0,5% Phenolkochsalzlösung versetzt und zur Impfung verwendet. Während der ersten 3 Tage der Kur wird ein doppelt so starkes Virus injiziert, welches aber durch 24stündige 0,5% Phenoleinwirkung abgetötet ist. PHILIPPS gibt unter 1540 so behandelten Fällen einen Todesfall an.

An deutschen Wutschutzinstituten wurde bis vor kurzem nach dieser Methode geimpft, nur wird gleich mit lebendem Virus begonnen. In Breslau wird folgendermaßen verfahren: Das Hirn wird mit Glasperlen zu einem homogenen Brei geschüttelt. Dann wird mit Glycerin eine Stammlösung hergestellt, von der je 0,1 g 15 mg Hirn enthält, diese Stammlösung wird im Eisschrank aufbewahrt und ohne jeden Zusatz innerhalb von 10 Tagen verimpft. Die Impfkur ist aus der Tabelle ersichtlich.

1. Tag:	1½ mg	Virus-fixe	= 2 ccm	Verdünnung	1:200	der	Stammlösung		
2. "	3	"	"	"	= 2	"	"	1:100	" "
3. "	4½	"	"	"	= 2	"	"	1: 66	" "
4. "	4½	"	"	"	= 2	"	"	1: 66	" "
5. "	7½	"	"	"	= 2	"	"	1: 40	" "
6. "	7½	"	"	"	= 2	"	"	1: 40	" "
7. "	12	"	"	"	= 2	"	"	1: 25	" "
8. "	4½	"	"	"	= 2	"	"	1: 66	" "
9. "	4½	"	"	"	= 2	"	"	1: 66	" "
10. "	4½	"	"	"	= 2	"	"	1: 66	" "
11. "	7½	"	"	"	= 2	"	"	1: 40	" "

12. Tag:	7 $\frac{1}{2}$ mg	Virus-fixe	= 2 ccm	Verdünnung	1: 40	der Stammlösung
13. „	7 $\frac{1}{2}$ „	„	= 2 „	„	1: 40 „	„
14. „	12 „	„	= 2 „	„	1: 25 „	„
15. „	4 $\frac{1}{2}$ „	„	= 2 „	„	1: 66 „	„
16. „	4 $\frac{1}{2}$ „	„	= 2 „	„	1: 66 „	„
17. „	7 $\frac{1}{2}$ „	„	= 2 „	„	1: 40 „	„
18. „	7 $\frac{1}{2}$ „	„	= 2 „	„	1: 40 „	„
19. „	7 $\frac{1}{2}$ „	„	= 2 „	„	1: 40 „	„
20. „	15 „	„	= 2 „	„	1: 20 „	„

Die Berliner Stammemulsion enthält 1 Teil Gehirn und 9 Teile Glycerin, sie wird vor Gebrauch mit physiologischer Kochsalzlösung 1 : 25 verdünnt; die Aufbewahrung ist die gleiche wie in Breslau. Die verimpfte Virusmenge ist 90 mg. In neuester Zeit wird in Berlin auch nach dem Verfahren von SEMPLE (siehe später) geimpft (BOECKER).

Das Wiener Institut hat folgendes Schema: Das durch 1—2 Wochen in Glycerin bei 0° aufbewahrte Gehirn wird mit physiologischer Kochsalzlösung zu einer Emulsion verrieben, und zwar werden Verdünnungen 1 : 500 und 1 : 100 hergestellt.

Die Impfung erfolgt folgendermaßen:

1. Tag	1 ccm	1:500	8. Tag	2 $\frac{1}{4}$ ccm	1:100
2. „	2 „	1:500	9. „	2 $\frac{1}{2}$ „	1:100
3. „	3 „	1:500	10. „	2 $\frac{3}{4}$ „	1:100
4. „	4 „	1:500	11. „	3 „	1:100
5. „	1 „	1:100	12. „	3 $\frac{1}{4}$ „	1:100
6. „	1 $\frac{1}{2}$ „	1:100	13. „	3 $\frac{1}{2}$ „	1:100
7. „	2 „	1:100			

Die bei schweren Bissen verwendete Äthermethode, die zur Ergänzung dieser Kur gebraucht wird, soll später beschrieben werden.

FERRAN gibt eine Methode an, bei welcher er gleich sehr große Dosen frischen Virus-fixe verwendet: 80 cg Wuthirn werden mit sterilem Sand verrieben, eine Quecksilber-Kochsalzlösung (die nicht genauer angegeben wird) wird tropfenweise hinzugefügt, dann wird eine halbe Minute stehen gelassen, damit der Sand sich absetzt und von der Flüssigkeit werden durch 5 Tage je 6 ccm injiziert. Diese Methode hat sich nicht bewährt (2% Mortalität) und ist nicht mehr in Verwendung.

Durch Erhitzen auf verschieden hohe Temperaturen gelang es BABES und PUSCARIU, eine Abschwächung der Impfstoffe zu erzielen. Die Abstufung erfolgte durch verschieden hohe Temperaturen und durch verschieden lang dauernde Einwirkung. BABES kombinierte seine Methode mit einer intensiven Behandlung nach PASTEUR und unterstützte sie durch Hinzufügung von 30 bis 40 ccm rabiciden Serums. Es gelang ihm auf diese Weise, die Mortalität der Wolfsbisse von 60% auf 6% herabzusetzen.

HERRMANN verwendete kleine Mengen eines durch Hitze abgeschwächten Impfstoffes. Eine 10% Hirnemulsion wird auf 58—60° erhitzt und nach dem Erkalten mit  $\frac{1}{2}$ % Ac. carb. liqu. versetzt. Vor Verwendung wird eine 1% Verdünnung hergestellt, deren Phenolgehalt auf  $\frac{1}{2}$ % ergänzt wird. Behandlungsdauer 8—28 Tage, täglich 2 $\frac{1}{2}$ —3 ccm. Auch von OSHIDA und TEODORASCU wird Hitze zur Virulenzabschwächung empfohlen.



Die oft kurze Inkubation der Tollwut verlangt Impfmethode, die eine rasche Immunität im Organismus hervorrufen. ALIVISATOS verwendete Äther als abschwächendes Mittel; Äther vermindert bei einer Einwirkungszeit von 48—96 Stunden die Virulenz, bei 120 Stunden tötet er das Virus ab. Diese Tatsache hat vor ALIVISATOS schon REMLINGER angegeben. Allerdings ist die Zeit, in der Äther das Virus-fixe im Gehirn abtötet, nicht für alle Vira gleich. Zur Impfstoffbereitung wird nun ein Gehirn genommen, das durch 72 Stunden in Äther aufgehängt, im Eisschrank aufbewahrt wurde. Verwendet wird nach Möglichkeit nur die graue Substanz. Mit einer 0,8% Kochsalzlösung wird eine Emulsion in der Verdünnung 1:75 hergestellt und von dieser werden nun 60—200 ccm injiziert. Die Tagesmenge beträgt bei sehr schwer Gebissenen bis 30 ccm, sonst ist sie geringer.

Durch diese Impfung kommt es sehr rasch zur Ausbildung rabicider Substanzen. (ALIVISATOS fand sie zwischen dem 16.—20. Tag.) Die Statistik weist, auch was die Wolfsbisse betrifft, sehr gute Ergebnisse auf.

In Wien wurde die Äthermethode zunächst mit PASTEURS Trockenmethode, jetzt mit der HÖGYES-Behandlung zusammen verwendet. Die Bereitung des Ätherimpfstoffes wird in der Weise vorgenommen, daß das ursprünglich 72, jetzt 120 Stunden in Äther aufbewahrte Gehirn in kleine Stücke zerschnitten und zur Abdampfung des Äthers für 1—2 Stunden in den Brutschrank gestellt wird. Dann wird es zu einer 10% Emulsion verarbeitet und davon werden durch 6 Tage täglich 10 ccm neben der entsprechenden Menge HÖGYES-Impfstoff injiziert. Bei dieser Methode war die Mortalität fast 0. Während der Impfung treten aber öfters Schmerzen, Fieber, Urticaria, Magen- und Darmstörungen auf, die mit Beendigung der Impfung restlos verschwinden. Diese Beschwerden kommen aber viel seltener vor, seitdem der Äther gründlich abgedunstet wird. REMLINGER glaubt, daß durch den Äther auch die mitüberimpfte Nervensubstanz eine Änderung erfahre und daß dies zur rascheren Erreichung eines hohen Immunitätsgrades wesentlich beitrage.

PEREIRA DA SILVA impft mit einer 5% Emulsion, welche aus einem 90 Stunden in Äther belassenen Gehirn bereitet wird. Es werden durch 15—20 Tage 5 ccm täglich injiziert. Die Erfolge sind gut; bei diesem Verfahren treten sehr rasch rabicide Substanzen im Blut auf und bleiben dort lange nachweisbar.

Große Dosen bis zu 3 g Virus-fixe täglich, welches durch 72 Stunden der Ätherwirkung ausgesetzt war, werden von HEMPT verwendet. Seine Erfolge sind, was die Lyssamortalität betrifft, gut, es kamen jedoch verhältnismäßig viele Fälle von Impfschäden vor, und dies veranlaßte HEMPT zu einer Änderung seines Verfahrens.

Neben den bisher geschilderten Abschwächungsverfahren sind auch chemische Mittel herangezogen worden, um das Virus-fixe abzuschwächen, bzw. abzutöten. So verwendet FERMI 1% Phenol, das er einer 5% Aufschwemmung des Virus Sassari in 0,8% Kochsalz zusetzt; diese Emulsion ist, subcutan injiziert, avirulent, nicht aber subdural. Sie ist daher abgeschwächt, aber nicht abgetötet.

Ein Virus ist nur dann sicher abgetötet, wenn es konzentriert cerebral injiziert, Kaninchen gesund läßt. Die Impfung mit einem solchen Virus ist ungefährlich, der Impfschutz nach experimentellen Untersuchungen aber doch eher geringer als der durch lebendes Virus hervorgerufene. Bei keiner Methode

genügt eine einzige Injektion auch von sehr großen Dosen abgetöteten Impfstoffs, aber auch nicht von lebendem Virus. Es muß mehrmals geimpft werden, weil das Reticuloendothel wiederholt gereizt werden muß.

Von dem FERMI-Impfstoff werden 3—6 ccm durch 15—20 Tage gespritzt. Später modifizierte FERMI den Impfstoff so, daß er zu zwei Drittel dieses Impfstoffes ein Drittel eines rabiciden Serums zusetzte, von dem Gedanken ausgehend, daß die aktive Immunisierung im Beginne durch eine passive gestützt werden müsse. Nach FERMI ist von 2000 nach dieser Methode geimpften Personen, die zum Teil schwer gebissen und spät zur Impfung gekommen waren, keine einzige erkrankt. FERMI empfiehlt große Mengen Virus und viele Injektionen. Trotz des hohen Carbolgehalts, 0,22 g pro die, sah FERMI niemals Carbolintoxikationen. LUMBAU und FERMI bezeichnen diese Methode als die beste, weil sie die stärkste Rabicidie sehr schnell hervorrufe (ebenso NIKOLAJEWA). Derselben Meinung sind auch CUNNINGHAM, MALONE und CRAIGHEAD. MIROLJUBOWA impft nach FERMI und PHILIPPS, um rasch zu immunisieren. Nach MCKENDRICK immunisiert der Carbolimpfstoff ebensogut wie HÖGYES- oder PASTEUR-Impfstoff und macht weniger Impfpfparalysen. SABRI BAKI hält die ALIVISATOS-Methode für die beste, dann folge die von FERMI, dann die von HÖGYES.

Nach STUART und KRIKORIAN haben Äther und Phenolimpfstoff den gleichen Effekt, ebenso gibt PALAWANDOW sehr gute Erfolge mit der FERMI-Methode an. Auch von SAMARELLI wird die Schutzimpfung nach FERMI empfohlen. Einen weiteren Vorteil bietet nach GLOSTER und TAYLOR die Haltbarkeit des Impfstoffes. Ein 2% Carbolimpfstoff immunisiert sehr gut und ist 2 Monate haltbar. Von LEGECZINSKY und MARKOWSKY wird die Haltbarkeit bis zu 80 Tagen bestätigt.

PUNTONI veränderte das FERMI-Verfahren etwas. Er dosierte seinen Impfstoff mittels verschieden langer Einwirkung des Carbols bei 20°—22°. Nach 6tägiger Einwirkung ist die Virulenz, bei subduraler Einspritzung, erloschen. Die Impfung beginnt PUNTONI mit Virus-fixe, das durch 10 Tage der Einwirkung des Carbols ausgesetzt war und geht schließlich auf 1—2tägiges hinauf. Die Menge der von ihm verwendeten Nervensubstanz beträgt 7—15 g, ist also sehr groß. Die Erfolge sind nach seinen Mitteilungen ausgezeichnet, 0,16% absolute, 0,02 reduzierte Mortalität.

Die Methode von SEMPLE ist folgende: Frisches Virus-fixe Hirn-Rückenmark wird durch 8—10 Tage in neutralem Glycerin im Eisschrank aufbewahrt, dann werden 5 Teile davon und 100 Teile Kochsalz, denen  $\frac{1}{2}$ % Phenol zugesetzt ist, gemischt durch 24 Stunden in den Brutschrank gegeben. Nach 6tägiger Abkühlung im Eisschrank wird die Emulsion zu je 2 ccm in Ampullen gefüllt; es wird durch 14—20 Tage täglich eine Ampulle injiziert. Dieser Impfstoff tötet Kaninchen subdural manchmal, subcutan ist er aber so abgeschwächt, daß er lokal abgetötet wird. Durch diese Impfmethode entsteht die Immunität rasch und dauert etwa 8 Monate. Der Impfstoff ist 2 Monate haltbar und verwendbar (SAİZ). Die Mortalität in Kasauli und den anderen indischen Instituten ist etwa ebensogroß wie bei anderen Methoden.

SAİZ hatte beim SEMPLE-Verfahren in Madrid durch mehrere Jahre keinen Todesfall.

Das Verfahren von STUART und KRIKORIAN bewirkt eine starke Abschwächung des Virus. Es wird eine 2% Virus-fixe-Emulsion in destilliertem Wasser + 1% Phenol hergestellt und diese vor der Verwendung mit der gleichen Menge physiologischer Kochsalzlösung verdünnt. Davon werden durch 14 Tage je 5 ccm injiziert. Die Erfolge sind mäßig. Später gaben STUART und KRIKORIAN eine zweite Methode an: Eine 2% Virus-fixe-Emulsion + 1% Phenol wird durch 24 Stunden bei 37° gehalten. Davon werden pro die 0,7 g verimpft. Diese Methode wird seit 3 Jahren ausgeführt, bis jetzt gab es keinen Todesfall. Schließlich ist noch CUMMINGS Verfahren zu erwähnen. Er läßt destilliertes Wasser durch eine Stunde auf eine 2% Virus-fixe-Emulsion einwirken, ersetzt es durch 1% Formalin und dieses nach 3 Stunden durch 2% Carbolensäure. Mit diesem Impfstoff wird jeden 2. Tag geimpft. Auch von COSTA PLACIDI wird eine Formolvaccine empfohlen, ebenso PLANTUREUX und VAN STOCKUM.

In Rußland werden 1. getrocknetes Mark in Glycerin, 2. carbolisiertes Virus-fixe, 3. Glycerinemulsionen von frischem Hirn verwendet (KRANZFELD).

SCHABUROFF beschreibt sehr gute Erfolge, die er durch eine Simultanmethode von lebendem Impfstoff mit Ziegenserum erzielte.

OKUWADA meint, daß große Dosen abgetöteten Virus besser seien, als kleine von lebendem. Er hält die Ätherhirnmethode für die beste, für die nächstbeste die mit Carbolimpfstoff. Der überimpften Nervensubstanz komme keine Bedeutung zu. Von SHORTT, MCGUIRE, BROOKS, STEPHENS wird eine Mischung von Wutserum mit Carbolvirus oder mit lebendem Virus-fixe vorgeschlagen. Die besten Erfolge hatten sie mit einem Gemisch von frischem Virus-fixe und Carbolvirus.

Die Ergebnisse der Wutschutzimpfung sind in den letzten Jahren wesentlich besser als früher. Die Herabsetzung der Mortalität beruht im allgemeinen vor allem darauf, daß viel mehr und schon beim geringsten Verdacht geimpft wird. Sicherlich werden die Gebissenen viel besser erfaßt und melden sich in weit größerer Zahl als früher zur Behandlung. Deshalb werden auch wesentlich mehr Menschen, die von gesunden Hunden, meist unbekannter Herkunft und daher nicht untersuchbar, gebissen werden, schutzgeimpft; dadurch werden die Ergebnisse zweifellos in günstigem Sinne verfälscht. Vielleicht spielt auch die Verstärkung der Methoden eine Rolle. Es ist sehr fraglich, ob man bei Vergrößerung der Impfmenge die Impfdauer abkürzen kann, ohne den Erfolg zu beeinträchtigen (HERRMANN). Für Massenimpfungen kann man nach KERBLER Virus-fixe von Schafen verwenden, ebenso von Hunden (FERMI, REMLINGER und BAILLY).

Von vielen Forschern wird eine Dezentralisation der Schutzimpfung vorgeschlagen und durchgeführt; so empfiehlt PUNTONI die Errichtung von Wutambulatorien mit gut ausgebildeten Ärzten. Zur Schutzimpfung schlägt er Carbolvaccine vor. Auch PALAWANDOW und WEINBERG, ebenso ELBERT, JOWELEW und SSUTIN berichten über gute Erfolge mit Dezentralisation. Von ihnen, REMLINGER und BAILLY, wird Carbolvaccine, von NICOLIC Phenoläthervaccine nach HEMPT zur Dezentralisation verwendet. PLANTUREUX impft mit einer Yatrentollwut-Vaccine. (Von 2980 Impfungen 0,1% reduzierte Mortalität.)

Jede Methode hat aber auch einzelne Versager. So berichtet GORDON von einem 19jährigen Manne, der, von einem C-Hund gebissen, trotz rechtzeitiger Schutzimpfung 347 Tage nach der Verletzung an Lyssa starb. GORDON meint,

daß sich das Virus latent im Gehirn befinde und durch Hitze, Trauma, Alkohol aktiviert werde. Er schlägt mehrere Impfkuren vor.

STUART und KRIKORIAN teilen einen Fall mit, bei dem es nach einem Jahr trotz sehr scharfer rechtzeitiger Behandlung zu Lyssa kam.

Weitere Fälle, in denen trotz rechtzeitiger Schutzimpfung nach langer Inkubation Lyssa ausbrach, werden von MATILLA, ROJAS, VOIS u. a. berichtet.

Die Berichte, die MCKENDRIK alljährlich im Auftrage des Hygienekomitees des Völkerbundes herausgibt, enthalten neben der genauen Statistik auch die Angaben über alle bekannt gewordenen Mißerfolge. Aus diesem Grunde wird hier auf die Ergebnisse der Schutzimpfung und der einzelnen Methoden nicht näher eingegangen. Für Detailstatistik sei auf folgende Arbeiten verwiesen: VIALA (Paris), LIVON (Marseille), BETZ (Cluj), FUNAYAMA (Kioto), GENEVRAY und DODERO (Hanoi), QUAST (Breslau), DERBECH (Preußen), SCHWEINBURG (Wien), USCHAKOFF (Leningrad), KOLDAJEW (Kiew), Jahresberichte CONOOR und MADRAS, MEISSNER (Breslau), LENTZE (Breslau), ADELHEIM (Riga), BOJÁ (Westafrika, Zentralafrika, Madagaskar) u. a.

Diese kurze Übersicht zählt keineswegs alle Methoden auf, die in Gebrauch sind, und unterläßt es, auf alle die zahlreichen Varianten hinzuweisen, die jede einzelne Methode in den verschiedenen Instituten erfährt. Bei den PASTEUR-Methoden ist die Trocknungsdauer des Rückenmarks nicht überall gleich, ebensowenig der Grad der Verdünnung bei den Verfahren nach HÖGYES. Bei den Methoden, die die Virulenz der Virus-fixe-Emulsion durch Äther, Carbol, Formol, Glycerin usw. herabsetzen, ist Konzentration und Einwirkungsdauer der Chemikalien durchaus verschieden. Ich kann nur auf die Kritik verweisen, die KRAUS und SCHWEINBURG (S. 733 und 734) an diesem Wirrwarr der Methoden geübt haben, der jetzt, 8 Jahre später, leider unverändert fortbesteht; die Aussicht, daß da in absehbarer Zeit Ordnung geschaffen werden kann, ist gering. Freilich müssen wir zugeben, daß die Grundlagen zur Einführung einer einheitlichen Schutzimpfungsmethode noch nicht gegeben sind. Es herrscht ja nicht einmal in den wichtigsten Fragen Einigkeit. Was eine wirklich gute Impfmethode leisten soll, ist ja klar. Sie soll zunächst möglichst viele jener Gebissenen retten, die, nach der Schwere ihrer Verletzung zu schließen, Gefahr laufen, mit sehr kurzer Inkubation zu erkranken; weiters soll sie auch solche Menschen vor der Erkrankung bewahren, die sehr verspätet zur Behandlung kommen, sie soll weiters die Spättdesfälle verhindern und schließlich keine postvaccinalen Lähmungen hervorrufen. Ist es möglich, eine solche ideale Methode zu schaffen? Wir müssen, glaube ich, ehrlich zugeben, daß wir noch nicht so weit sind — und wir werden auch kaum so weit kommen, solange wir nicht imstande sind, eine Reinkultur des Erregers herzustellen.

Folgendes aber läßt sich meiner Meinung nach auch jetzt schon sagen: Ich halte es nicht für richtig, die Fälle mit wahrscheinlich sehr kurzer Inkubation (Kopfbisse usw.) ein für allemal verloren zu geben. Der Begriff der reduzierten Mortalität, den PASTEUR leider eingeführt hat, hat da viel Unheil angerichtet. Es muß möglich sein, durch äußerste Verstärkung der Methoden in den ersten Tagen der Schutzimpfung wenigstens einen Teil dieser Fälle zu retten. Das gleiche gilt für jene Gebissenen, bei denen wohl eine normale Inkubation der Krankheit zu erwarten wäre, die aber so verspätet zur Impfung kommen, daß befürchtet werden muß, die Erkrankung könnte ausbrechen.

bevor genügender Impfschutz erreicht ist. Auch in diesen Fällen sind allerschärfste Verfahren dringend notwendig. Dagegen halte ich es für ein vergebliches Bemühen, durch Änderung der Methoden jene Fälle retten zu wollen, die trotz rechtzeitiger Schutzimpfung nach längerer Zeit an Wut erkranken; das kommt sogar bei leichten Verletzungen hie und da vor. Solche Erkrankungen sind meiner Ansicht nach nicht in methodischen Fehlern der Schutzimpfung begründet, sondern sie beruhen wohl auf der individuellen Unfähigkeit des Gebissenen, auf die Einspritzungen mit genügender Bildung der schützenden Antikörper zu antworten. Derartiges kommt ja gelegentlich bei fast allen Infektionskrankheiten vor. Was schließlich die postvaccinalen Lähmungen betrifft, so ist unter all den zahllosen Methoden der Schutzimpfung keine einzige bekannt, bei der nicht schon ein derartiger Fall zu verzeichnen gewesen wäre. Verfahren, die erst ein paar Jahre in Verwendung stehen, können zur Beurteilung dieser Frage überhaupt nicht herangezogen werden. Man beachte, daß beispielsweise das Wiener Institut bei Anwendung des PASTEUR-Verfahrens von 1894—1915 keine einzige postvaccinale Lähmung beobachten konnte, von 1915 bis Juli 1921 bei genau den gleichen Methoden 15!; daß sich in Lille bei steter Anwendung des PASTEUR-Verfahrens erst 1934 der erste Lähmungsfall ereignete. In allen Instituten vergehen oft viele Jahre ohne derartige Paralysen; man glaubt schon, ein Verfahren gefunden zu haben, das die Lähmungen ein für allemal ausschließt, aber dann kommt doch wieder ein derartiger Fall zur Beobachtung. Es kann also der Wert einer Methode, was die Vermeidung postvaccinaler Lähmungen betrifft, erst nach vieljähriger Anwendung beurteilt werden.

Dies vorausgeschickt, kann zugegeben werden, daß in diesem Punkte nach dem heutigen Stand der Forschung Methoden, die mit abgetötetem Impfstoff arbeiten, den Vorzug verdienen. Aber welcher Impfstoff, der in Verwendung steht, ist eigentlich abgetötet? Die Carbolimpfstoffe von FERMI und SEMPLE sind wohl abgeschwächt, aber nicht tot. Möglicherweise ist es der von STUART und KRİKORIAN (zweites Verfahren) und sicherlich der Formolimpfstoff aus Affenhirn, der in Bandoeng verwendet wird. Bei dem ersten Verfahren sind aber vereinzelte Lähmungen vorgekommen; letzterer ist erst seit so kurzer Zeit in Gebrauch, daß ein abschließendes Urteil noch nicht möglich ist. Immerhin scheinen bei den Carbol- und Formolmethoden die Lähmungen seltener aufzutreten.

Es wird in den meisten Instituten mit steigenden Impfstoffmengen oder mit solchen, die immer weniger verdünnt oder abgeschwächt sind, immunisiert. Wir machen das auch im Wiener Institut so. Aber stehen wir da nicht alle unter der Suggestion von PASTEURS Genie, der, gewiß mit vollem Recht, seine Behandlung vorsichtig tastend begann? Können wir uns ernstlich vorstellen, daß ein heute eingespritzter Impfstoff gegen die vielleicht schädigende Wirkung des morgen injizierten, stärkeren schützen kann? Ich glaube, diese Frage stellen, heißt sie verneinen. Meiner Ansicht nach wäre es richtig, die Schutzimpfung sogleich mit sicher wirksamen, unschädlichen Dosen zu beginnen, also stark anzufangen und die ganze Behandlung hindurch gleich stark zu impfen. Ich glaube weiters, daß es unrichtig ist, leicht Verletzte schwächer oder kürzer zu impfen als schwer Gebissene; man möge mir nicht vorhalten, daß auch unser Institut verschieden stark impft. Österreich ist derzeit seit Jahren praktisch

wutfrei. Wir impfen daher Gebissene, die nicht aus den Grenzgebieten kommen, wenn sie von unbekanntem Tieren gebissen sind, nach der einfachen HÖGYES-Methode, unabhängig von der Schwere der Verletzung, weil wir überzeugt sind, daß die beißenden Tiere durchwegs gesund sind. Wir impfen aber ebenso ausnahmslos alle Gebissenen aus den Grenzgebieten, ferner alle, bei denen auch nur der geringste Verdacht besteht, das beißende Tier sei krank gewesen, wieder ganz unabhängig vom Grade der Verletzung, mit der Äthermethode.

Da man doch nie weiß, wieviel Virus in die Wunde eingedrungen ist, so hat eine verschiedene Stärke oder Dauer der Behandlung keine Berechtigung. Ebensovienig soll man Alter, Gewicht, Gesundheitszustand der Gebissenen zum Anlaß nehmen, schwächer zu impfen.

Daß unter den jetzigen Umständen jedes Institut bei der Methode verharret, die es für die beste hält, ist klar. Und wenn wir versuchen, an Hand der Statistik die Erfolge der einzelnen Verfahren festzustellen und miteinander zu vergleichen, so werden wir sehr rasch sehen, daß anscheinend alle Verfahren etwa gleiche Erfolge haben und daß die Vergleiche aus vielen Gründen zu keinem Ergebnis führen. Warum das so ist, möchte ich hier nicht nochmals anführen; die Ursachen sind in KRAUS, GERLACH, SCHWEINBURG, S. 361—368, ausführlich besprochen; es ist dem dort Gesagten nichts hinzuzufügen.

Die Dezentralisation der Schutzimpfung ist heute in vielen Ländern eingeführt. Da es jetzt gut haltbare, transportable Impfstoffe gibt, ist nichts gegen sie einzuwenden. Die Vorteile für den Gebissenen liegen auf der Hand; es sind zunächst ökonomische. Dort, wo ein PASTEUR-Institut große Gebiete zu versorgen hat und besonders wenn die Verkehrsmittel schlecht sind, kommen die Gebissenen dadurch auch frühzeitiger zur Behandlung, was sehr wichtig ist. Das zentrale Institut stellt dann nur den Impfstoff her. Wenn es ihn an Spitäler, bakteriologische Institute, Prosekturen oder eigene Filialen abgibt, und sich nur eine Kontrolle der Ergebnisse vorbehält, so ist für die Gebissenen zweifellos ein großer Vorteil in jeder Beziehung erreicht, vorausgesetzt, daß die Ärzte vorher im Zentralinstitut über die Indikation zur Schutzimpfung belehrt und in der Technik des Verfahrens ausgebildet wurden. Diese Art der Dezentralisation ist unbedingt zu befürworten; sie ist nur dann überflüssig, wenn ein Institut bloß kleinere Gebiete zu versorgen hat. Sie besteht tatsächlich in vielen Ländern und hat die Ergebnisse der Schutzimpfung anscheinend verbessert, weil die Gebissenen eben früher zur Behandlung kommen.

Dagegen kann ich mich mit der Freigabe der Schutzimpfung an die praktischen Ärzte, die in einigen Ländern erfolgt ist, nicht befreunden. Ich kann nur wiederholen, was ich zu dieser Sache schon vor Jahren an anderer Stelle gesagt habe.

„Es ist eine bedauerliche, aber nicht zu leugnende Tatsache, daß die praktischen Ärzte wenig von der Lyssa wissen und daher auch mit den Indikationen zur Schutzimpfung nicht so recht vertraut sind. Überläßt man dem einzelnen, spezialistisch nicht vorgebildeten Arzte die Indikationsstellung, so ist zu befürchten, daß eine ganze Reihe von Gebissenen der Schutzimpfung unterzogen wird, die bei entsprechender Sachkenntnis nicht geimpft würden. Denn es ist ja klar und schließlich auch berechtigt, daß der Praktiker im Zweifelsfalle immer impfen wird. Es scheint aber für die Praxis der Schutzimpfung unbedingt notwendig, nicht nur, daß jeder, der der Impfung bedarf, ihr unbedingt unterzogen wird, sondern es ist auch ebenso wichtig, daß die Leute, bei denen die Schutzimpfung nicht notwendig ist, nicht geimpft werden. Solange es postvaccinale Lähmungen gibt, muß unbedingt darauf gesehen werden, daß niemand überflüssigerweise geschützt wird.“

Die Indikationen zur Schutzimpfung sind die gleichen geblieben wie früher; sie seien hier kurz wiederholt. Alle von wutkranken oder wutverdächtigen Tieren gebissenen, gekratzten, an offenen Stellen geleckten Menschen müssen Schutzgeimpft werden. Einzelne Institute lehnen es ab, Personen zu impfen, die von wutkranken oder verdächtigen Tieren bloß beleckt wurden. Ich halte das für einen Fehler. Wir dürfen freilich annehmen, daß das Wutvirus die völlig intakte Haut nicht zu durchdringen vermag; es scheint aber andererseits sicher, daß schon aller kleinste, mit freiem Auge nicht sichtbare Verletzungen genügen können, damit eine erfolgreiche Infektion zustande kommt. Die Hände, die ja vor allem beleckt werden, haben bei jedem Menschen immer irgendwelche kleinste Substanzverluste. Es sind auch von REMLINGER, PACE, ferner aus den Instituten in Lemberg und Algier Todesfälle bekannt gegeben worden, die nach bloßem Belecken entstanden sind. Weiters müssen ausnahmslos diejenigen geimpft werden, die von Tieren gebissen wurden, die nach der Verletzung sterben oder getötet werden, ganz gleichgültig, ob der Tod unter wutverdächtigen Symptomen erfolgt oder nicht, ganz gleichgültig, ob die Obduktion Anhaltspunkte für Wut ergibt oder nicht; das Fehlen von NEGRI-Körperchen ändert nichts an der Notwendigkeit der Schutzimpfung. Es sei hier nochmals darauf verwiesen, daß der Speichel der Tiere schon mehrere Tage vor Ausbruch der Krankheit infektiös sein kann (siehe Seite 43 und 44). Schließlich müssen alle Menschen Schutzgeimpft werden, die von Tieren gebissen werden, die unbekanntes Aufenthalts und daher nicht untersuchbar sind. Von dieser Regel darf es meiner Ansicht nach keine Ausnahme geben, auch dann nicht, wenn sich die Verletzung durch ein unbekanntes Tier in einer Gegend ereignet hat, die lange Zeit frei von Wut war. In Österreich hat es sich zweimal ereignet, daß in Orten, in deren weitester Umgebung seit vielen Jahren kein Wutfall vorgekommen war, ein einzelner Fall bei einem Hunde aufgetreten ist, worauf das Gebiet wieder dauernd frei von Wut blieb. Die angestellten Nachforschungen über die Infektionsquelle haben zu keinem Ergebnis geführt; beide Hunde sollen ihren Heimatsort niemals verlassen haben. Diese Vorfälle zeigen zur Genüge, wie vorsichtig man bei Verletzungen durch unbekannte Hunde auch in dauernd wutfreien Gebieten sein muß.

Wenn das beißende Tier bekannt und untersuchbar ist, so soll sofort die tierärztliche Untersuchung eingeleitet und mit der Schutzimpfung zugewartet werden, bis das Ergebnis dieser Untersuchung vorliegt. Ist das Tier einwandfrei gesund, so wird der Gebissene nicht geimpft und das Tier 2 Wochen tierärztlich beobachtet. Bleibt es während dieser Zeit gesund, so entfällt die Schutzimpfung. Wenn es während der 14tägigen Beobachtung an Wut oder unter wutverdächtigen Symptomen erkrankt oder ohne bestimmte Diagnose stirbt oder schließlich entläuft, so muß sogleich mit der Behandlung begonnen werden, weil, wie wiederholt betont, der Speichel schon frühzeitig Virus enthält. Wenn die erste tierärztliche Untersuchung Wut oder Wutverdacht ergibt, so wird selbstverständlich sofort mit der Impfung angefangen. Aber auch wenn die Diagnose auf nervöse Staupe, Verdacht auf Stuttgarter Seuche, auf Epilepsie und dergleichen lautete, haben wir stets mit der Impfung begonnen; die Erfahrung hat uns wiederholt gezeigt, wie berechtigt unser Vorgehen war. Wir impfen in Österreich auch bei bekannten, gesund befundenen Hunden Kopf- und Gesichtsbisse, sowie schwere Zerfleisungen wegen ihrer wahrscheinlich

sehr kurzen Inkubation so lange, bis eine zweite, eine Woche nach dem Biß durchgeführte tierärztliche Untersuchung die Gesundheit des Tieres bestätigt. Auch dies ist keine überflüssige Maßregel und hat sich bei uns einige Male sehr bewährt.

Kontraindikationen der Wutschutzimpfung gibt es keine.

#### 14. Über postvaccinale Lähmungen.

Menschen, die sich der Wutschutzimpfung unterziehen, bleiben im allgemeinen während und nach der Behandlung frei von Beschwerden. Lokale Reaktionen an den Impfstellen sind selten und von keiner Bedeutung. Geringe Rötung und Schwellung an den Injektionsstellen kommen, meist zwischen dem 7. und 10. Impftage, hie und da vor. Sie werden allgemein als allergische Reaktionen auf das eingespritzte artfremde Eiweiß aufgefaßt und gehen sehr rasch und ohne jede Behandlung zurück. Gelegentlich, besonders bei Menschen mit sehr fettreichen Bauchdecken, sehen wir stärkere und schmerzhaftere Rötung und Schwellung der Impfstellen, besonders nach Einspritzung größerer Impfstoffmengen; daran ist wohl mangelhafte Resorption der eingespritzten Emulsion schuld. Sehr selten sehen wir ausgesprochene Infiltrate, hie und da mit Schwellung der regionären Lymphdrüsen verbunden, die mehrtägige antiphlogistische Behandlung erfordern und bald wieder verschwinden. Zu ausgedehnteren Entzündungen oder Abszeßbildung kommt es nie; der Impfstoff wird ja vor seiner Verwendung überall genauestens auf seine Sterilität geprüft.

Manche Impflinge klagen nach Abschluß der Behandlung über hartnäckige Kopfschmerzen, andere über andauernde Müdigkeit; diesen Beschwerden entspricht kein objektiver Befund, ebensowenig den hie und da vorkommenden lange anhaltenden Parästhesien in den Extremitäten. Einige Male wurde über rasch vorübergehende Schwierigkeiten beim Urinieren geklagt. Diese Störungen sind nicht von Bedeutung; sie erwecken aber ein gewisses Interesse, weil hier eine Art Übergang vorliegt von der weit überwiegenden Zahl der Impflinge, die nach der Behandlung keinerlei subjektive Beschwerden und objektive Krankheitszeichen aufweisen, zu jenen erfreulicherweise sehr seltenen Fällen, bei denen sich im Anschluß an die Schutzimpfung oder noch während derselben ein mehr oder minder schweres Krankheitsbild entwickelt (KORITSCHONER und SCHWEINBURG).

Diese unter dem Namen „postvaccinale Lähmungen“ zusammengefaßten Erkrankungen bieten klinisch sehr verschiedene Bilder. Von einer Inkubation im strengsten Sinne des Wortes kann man nicht recht sprechen. Die Erscheinungen treten jedoch im allgemeinen früher auf, als es der durchschnittlichen Inkubation der Straßenwut entspricht. Etwa 90% der Erkrankungen finden sich in den ersten 30 Tagen nach dem Biß. Vom Behandlungsbeginn an gerechnet, beginnen so gut wie alle innerhalb von 30 Tagen (nur 4 Fälle, die BUSSON beschrieb, sind erst 18—23 Tage nach Beendigung der Schutzimpfung erkrankt). Nach LUBINSKI und PRAUSNITZ fallen 88% der Erkrankungen in die ersten 20 Tage, vom Beginn der Impfungen an gerechnet. Meist bestehen kurzdauernde Prodromalerscheinungen: Nervosität, Depression, Unruhe, Schlaflosigkeit, Kopf- und Gliederschmerzen. Eine gewisse Ähnlichkeit mit dem Prodromalstadium der Wut ist unverkennbar.



In den leichtesten Fällen kommt es nur zu ein- oder doppelseitiger Facialislähmung, die meist nach 1—3 Wochen völlig zurückgeht, seltener längere Zeit besteht. Solcher Fälle ist eine größere Anzahl bekannt geworden, aber sicherlich gibt es deren weitaus mehr als im Schrifttum verzeichnet sind; sie sind leicht erklärlicherweise den Anstalten oft gar nicht zur Kenntnis gekommen. Gleichzeitig mit der Facialislähmung können auch Lähmungen im Gebiete anderer Hirnnerven (Oculomotorius, Abducens, Hypoglossus usw.) auftreten. Auch diese gehen meist rasch zurück.

Ernster sind Erkrankungen des Rückenmarkes, meist des Lendenmarkes, zu beurteilen. Sie beginnen mit Parästhesien und ziehenden Schmerzen der Beine; denen rasch die Parese folgt, die sich in kurzer Zeit bis zur völligen schlaffen Lähmung der unteren Extremitäten steigern kann. Die Sensibilität kann dabei normal bleiben, schmerzhafte Hyperästhesien sind häufig. Andererseits kommt auch völlige Anästhesie für alle Empfindungsqualitäten vor. Die Reflexe können zunächst erhalten, ja sogar gesteigert sein, verschwinden aber meist nach wenigen Tagen. Derartige Krankheitsbilder machen zunächst einen schweren Eindruck; man ist sehr überrascht, wenn man, und zwar recht häufig, sieht, daß sie in wenigen Tagen vollständig zurückgehen können. Steigt der Prozeß im Rückenmark etwas höher hinauf, so verbindet sich die Paraplegie mit Blasen- und Mastdarmlähmung; auch dieser Zustand kann in kurzer Zeit völlig schwinden. Wenn er längere Zeit andauert, kann er durch hinzukommende Cystitis und aufsteigende Pyelonephritis gefährlich werden. Wenn die Krankheit sich noch ein wenig nach oben im Rückenmark ausbreitet, kann es zu völliger Anästhesie der Bauchdecken und der Rückenhaut und zur Lähmung der Bauch- und Rückenmuskulatur kommen, trophische Störungen können sich anschließen; es kommt häufig zum Decubitus mit seinen gefürchteten Folgen. Auch in dieser Höhe kann die Krankheit plötzlich stehen bleiben und überraschend schnell ausheilen. Nicht so selten werden aber noch höhere Rückenmarkspartien ergriffen, es kommt zur schlaffen Lähmung der Arme mit oder ohne Sensibilitätsstörungen, mit oder ohne Reflexverlust. Schließlich können sogar Hirnnerven ergriffen werden. Diese Krankheitsbilder geben zu schweren Besorgnissen Anlaß, heilen aber doch häufig rasch aus. In anderen Fällen gehen die Lähmungen sehr langsam zurück und die durch die eitrige Nierenerkrankung oder den Decubitus hervorgerufenen Erscheinungen bedingen ein Monate dauerndes Krankenlager; ja sie können durch Sepsis oder Marasmus schließlich doch noch zum Tode führen. Sehr selten beginnt der Prozeß im Halsmark, also mit Lähmung der oberen Extremitäten; er kann sich von dort nach oben oder unten ausbreiten, aber auch auf seinen Ursprungsort beschränkt bleiben. Ebenso selten sind: isolierte Blasenlähmung, Paraplegie der Beine mit Hirnnervenlähmung kombiniert, und Facialislähmung mit Blasenlähmung.

Die gefährlichsten Fälle sind jene, die, meist von hohem Fieber begleitet, unter dem Bilde der akuten aufsteigenden Lähmung (LANDRYSchen Paralyse) verlaufen; von ihnen stirbt ein Teil an Lähmung des Atemzentrums oder auch der Atemmuskeln und des Zwerchfells. Aber selbst ganz hoffnungslos aussehende Fälle können noch genesen und das oft überraschend schnell.

Alle diejenigen Kranken, die gesund werden, heilen ohne jede Folgeerscheinung aus. Es verdient hervorgehoben zu werden, daß auch bei länger dauernden

Lähmungen niemals Muskelschwäche oder Muskelatrophien zurückbleiben, obwohl es sich zweifellos um einen spinalen Prozeß handelt.

Von BUSSON und VAN GENDEREN sind einige Fälle beschrieben worden, in denen die Lähmungen sich mit Erregungszuständen verbanden und die von ersterem als eine Art Übergang von postvaccinaler Lähmung zu echter Wut betrachtet werden, wofür aber kein rechter Anhaltspunkt besteht (s. LUBINSKI und PRAUSNITZ, S. 195 und 196).

Es sind auch Bilder psychischer Erkrankungen vorwiegend depressiver Natur nach Wutschutzimpfungen beschrieben worden (HÜBNER, PELSER), von denen ein Fall daneben auch Lähmungen von polyneuritischer Art aufwies; dieser sowie der sehr merkwürdige Fall von HEYDENREICH (LUBINSKI und PRAUSNITZ, S. 196) gehören wohl zu der Gruppe der hier besprochenen Erkrankungen. Ob die rein psychischen Affektionen, die aus der Bonner Nervenlinik veröffentlicht wurden, hierher gehören, läßt sich schwer sagen. PELSER hat sie wohl in seine Statistik eingerechnet, aber hier wird sich der Zusammenhang zwischen Schutzimpfung und Erkrankung kaum beweisen, ja nicht einmal wahrscheinlich machen lassen.

Die Häufigkeit der Lähmungen wird von BABES auf 1,3‰, von PELSER auf 0,77‰, von SIMON auf 0,48‰ geschätzt. Sie sind also sehr selten und die Möglichkeit ihres Auftretens darf uns niemals davon abhalten, eine indizierte Schutzimpfung durchzuführen, so wenig uns der vorkommende Narkosetod hindern kann, wenn es notwendig ist, in Narkose zu operieren (REMLINGER).

Die Prognose der Erkrankung ist eine verhältnismäßig gute. Die peripheren Nervenlähmungen, die polyneuritischen Formen und der größte Teil der Paraplegien heilt aus, auch wenn Blase und Mastdarm mitergriffen sind. Von den akut aufsteigenden Fällen stirbt allerdings die Mehrzahl. Die Gesamtmortalität beträgt nach SIMON 22,6%. Eine spezifische Therapie gibt es nicht. Abbrechen oder Fortsetzen der Behandlung bei den Gebissenen, die während der Impfkur erkranken, ist für den weiteren Krankheitsverlauf ohne Bedeutung. Die Therapie der langsamer verlaufenden Fälle deckt sich mit der, die bei anderen Myelitiden angewendet wird.

Männer sollen häufiger erkranken als Frauen; Kinder werden nach übereinstimmenden Angaben nur selten befallen.

Es ist von keinem Einfluß auf die Häufigkeit der Erkrankung, ob das beißende Tier in die Gruppe A, B oder C gehört.

Den schwereren Prozessen (die leichteren kommen ja niemals zur Obduktion) liegt eine disseminierte Myelitis vorwiegend der grauen Rückenmarkssubstanz, besonders im Hals- und Lendenmark zugrunde. Bei den rasch verstorbenen Fällen sind die Veränderungen sehr gering: Hyperämie mäßigen Grades, leichtes Ödem der Rückenmarkssubstanz. Bei etwas länger dauernder Erkrankung kommt es wohl immer zu kleinzelligen perivasculären Infiltraten, weiters zu Schwellung der Nervenfasern mit Zerstörung der Achsenzylinder und Schwund der Nervenzellen (s. LUBINSKI und PRAUSNITZ, S. 197). SCHWEINBURG fand einmal eine hämorrhagische, einmal eine eitrige Myelitis. Neuere histopathologische Befunde sind mir nicht bekannt geworden. NEGRISCHE Körperchen wurden niemals gefunden.

Was die Ätiologie der Erkrankung betrifft, so herrschte bis vor wenigen Jahren ein heftiger Streit über die Ursache dieser postvaccinalen Lähmungen,

der auch heute noch nicht ganz verstummt ist, wenn sich auch die Meinungen derzeit vorwiegend in einer ganz bestimmten Richtung bewegen. Das ältere, sehr umfangreiche Schrifttum findet sich ausführlich in den Arbeiten von SIMON<sup>1</sup>, PELSER<sup>2</sup>, von KORITSCHONER und SCHWEINBURG<sup>3</sup>, bei KRAUS, GERLACH und SCHWEINBURG<sup>4</sup>.

Die Möglichkeit einer bakteriellen Infektion des Rückenmarks durch nicht sterilen Impfstoff wurde wohl theoretisch erörtert, aber von keinem Forscher jemals ernstlich behauptet. Tatsächlich wird der Impfstoff vor seiner Anwendung stets sorgfältig auf seine Sterilität geprüft und das Zentralnervensystem der akut Verstorbenen wurde immer frei von Bakterien gefunden. Auch die Möglichkeit einer allergischen Entstehung der Lähmungen wird allgemein abgelehnt, tatsächlich findet sich ja im ganzen Krankheitsverlauf der leichten wie der schweren Fälle kein einziges allergisches Symptom.

Die seinerzeit von USCHAKOFF entwickelte Ansicht, daß die Kaninchen, die zur Impfstoffbereitung dienen, entweder an einer infektiösen Myelitis durch einen unbekanntem neurotrophen Erreger leiden oder diesen Keim auch im gesunden Zustand beherbergen können, daß dieser dann mit dem Impfstoff auf den Menschen übertragen wird und bei ihm die Lähmungen hervorruft, wird sich schwer eindeutig widerlegen lassen. Aber sie läßt sich noch viel weniger auch nur wahrscheinlich machen, geschweige denn beweisen. Daß bei den Virus-fixe-Kaninchen keine Myelitis vorliegt, ist klar; denn niemand verwendet kranke oder gar gelähmte Kaninchen zur Bereitung des Impfstoffes. Wenn die Kaninchen aber Keimträger sind und dieser Keim beim geimpften Menschen Lähmungen hervorrufen soll (es müßte sich um ein unbekanntes neurotropes Virus handeln), so müßten gleichzeitig mehrere Menschen erkranken, die mit dem gleichen Impfstoff geimpft wurden. Das ist aber niemals der Fall. Weiters müßte bei Rückübertragung vom Zentralnervensystem eines an postvaccinaler Lähmung verstorbenen Menschen auf das Kaninchen einmal eine derartige Myelitis entstehen. Aber das ist niemals so gewesen. Entweder bleiben die geimpften Kaninchen gesund oder sie erkranken an Wut. Diese Auffassung der Ursache der Myelitiden kommt meiner Ansicht nach nicht in Betracht, obwohl, wie gesagt, ein absolut sicherer Gegenbeweis nicht erbracht werden kann.

SYLLABA dagegen meinte, daß sich im geimpften Menschen ein neurotropes Virus latent aufhalten könne, das bei prädisponierten Personen durch eine allgemein schädigende oder besonders das Nervensystem treffende Wirkung der Schutzimpfung aktiviert werde und so die Krankheit hervorrufe. Auch das läßt sich ebensowenig mit absoluter Sicherheit widerlegen wie die Ansicht USCHAKOFFS. Hier läßt sich sogar der Ausfall der Übertragung des kranken Rückenmarkes auf Kaninchen nicht als Gegenbeweis heranziehen; denn es könnte sich ja bei diesem völlig unbekanntem neurotrophen Virus um ein nur für den Menschen pathogenes oder zumindest für das Kaninchen apathogenes handeln. Eines der bekannten neurotrophen Vira (Poliomyelitis, Encephalitis, Influenza usw.) wie SYLLABA meint, kommt natürlich nicht in Betracht; denn das müßte sich

<sup>1</sup> SIMON: Zbl. Bakter. (Orig.) 65 (1912) u. 68 (1913). — <sup>2</sup> PELSER: Z. Neur. 22 (1920).

<sup>3</sup> KORITSCHONER u. SCHWEINBURG: Z. Immun.forsch. 42 (1925). — <sup>4</sup> KRAUS, GERLACH u. SCHWEINBURG: Lyssa bei Mensch und Tier. Ferner die Abhandlungen von JOSEF KOCH sowie KRAUS und SCHWEINBURG im: Handbuch der pathogenen Mikroorganismen von KOLLE-KRAUS-UHLENHUT, Bd. 8.

bei der Übertragung nachweisen lassen (für Poliomyelitis allerdings nur im Affenversuch). Ein gänzlich unbekanntes Virus, das in allen Ländern vereinzelt vorkommen sollte, ist immerhin sehr unwahrscheinlich.

Daß es sich um ein zufälliges Zusammentreffen von Wutschutzimpfung mit Lähmungen verschiedenster Ätiologie handeln könnte, wie dies in früheren Zeiten vereinzelt als möglich hingestellt wurde, bedarf wohl keiner eingehenden Widerlegung. Trotz der Seltenheit ihres Vorkommens sind die Erkrankungen für ein bloß zufälliges Zusammentreffen doch zu häufig und die Bilder, die sie bieten, wenn auch sehr verschieden, so doch immer von zu sehr bestimmter Art.

So bleiben folgende ätiologische Möglichkeiten der postvaccinalen Lähmungen übrig, die ernsthaft erörtert werden müssen:

Es könnte sich zunächst um eine abortive, abgeschwächte, vielleicht durch die Schutzimpfung veränderte Form der Straßenwut handeln.

Zweitens könnten die Erkrankungen durch das mit dem Impfstoff eingespritzte Virus-fixe bedingt sein.

Drittens sind vielleicht die Wuttoxine, die zwar nicht rein dargestellt werden können, deren Vorhandensein wir aber als sicher annehmen müssen (s. im 1. Teil) die Ursache der Lähmungen.

Viertens könnte die bei jeder Art von Wutschutzimpfung miteingespritzte artfremde Nervensubstanz die Lähmungen hervorrufen, wobei es vorläufig dahingestellt bleiben mag, ob ihre Menge oder die Art ihrer Vorbehandlung (Trocknung, Carbolisieren, Erwärmen usw.) bei ihrer möglichen Wirkung von Bedeutung wäre.

Es wird hier notwendig sein, bevor wir diese vier Möglichkeiten besprechen, erst die Rolle zu erörtern, die der Nervensubstanz bei der Wutschutzimpfung überhaupt zukommt. BABES und seine Schüler haben seinerzeit behauptet, daß man durch längere Vorbehandlung mit normaler Nervensubstanz Tiere gegen nachherige, mäßig starke Lyssainfektion schützen kann. FERMI und REPETTO gelang es, durch Verfütterung oder subcutane Injektion von normalem Lammgehirn Mäuse gegen nachfolgende subcutane Straßenwutinfektion zu schützen. Auch mit verschiedenen Lipoiden hat FERMI gleichartigen Schutz erzielen können (s. LUBINSKI und PRAUSNITZ, S. 89). Weiters behauptet er, nach länger dauernder Behandlung von Hunden mit normaler Nervensubstanz in deren Serum rabicide Substanzen gefunden zu haben. Daß solche Befunde größtes Aufsehen erregten, ist selbstverständlich; denn sie stellten ja die Spezifität der Wutschutzimpfung in Frage. Sie sind an vielen Orten mit größter Genauigkeit nachgeprüft, aber nirgends bestätigt worden. (Näheres bei KRAUS, GELACH, SCHWEINBURG, S. 268—270 und bei LUBINSKI und PRAUSNITZ, S. 88 und 89). Aus den zahlreichen Nachprüfungen scheint mit Sicherheit hervorzugehen, daß es nicht gelingt, Tiere durch Injektion normaler Nervensubstanz gegen nachfolgende Lyssainfektion zu schützen und daß im Serum derart behandelter Tiere keine rabiciden Substanzen auftreten.

Dagegen konnten CENTANNI, CALABRESE, AUJESZKY durch wiederholte Einspritzungen von normaler Nervensubstanz bei Kaninchen Abmagerung, Marasmus, Tod hervorrufen. MARIE, HELLER und BERTARELLI u. a. konnten mit Preßsäften aus normaler Nervensubstanz ebenfalls Vergiftungserscheinungen bei Kaninchen erzeugen. Auf schädigende Wirkung normaler Nervensubstanz, oder von Extrakten aus dieser, weisen auch eine ganze Reihe verschiedenster

Versuche hin, die MARIE, PRIBRAM und PULAY, JOANNOVIC, ROCHAIX und DURAND u. a. angestellt haben<sup>1</sup>. KORITSCHONER und SCHWEINBURG konnten in ausgedehnten Versuchsreihen an Kaninchen zeigen, daß es gelingt, durch fortlaufende Einspritzungen normaler Nervensubstanz gelegentlich bei den Tieren schlaffe Lähmungen hervorzurufen, die teils ausheilten, teils zum Tode führten und die klinisch dem Bilde der postvaccinalen Lähmungen beim Menschen völlig entsprachen. Bei den toten Tieren fanden sie bei der histologischen Untersuchung des Rückenmarks Hyperämie und Ödem der grauen Substanz und in einigen Fällen perivasculäre Infiltrate. Bei kultureller Untersuchung waren diese Rückenmarke stets steril. Sie schlossen daraus, daß die Nervensubstanz möglicherweise auch beim Menschen die Ursache der Lähmungen sein könnte, besonders da nur solche Kaninchen erkrankten, die nach den Methoden von PASTEUR und PUSCARIU geimpft, nie solche, die nach der HÖGYES-Methode behandelt wurden, bei der bekanntlich sehr wenig Nervensubstanz verwendet wird. In dieser ihrer Auffassung wurden sie dadurch bestärkt, daß es damals schien, als würde die HÖGYES-Methode auch beim Menschen seltener Lähmungen hervorrufen als die anderen Schutzimpfungsverfahren. Ihre Befunde wurden zunächst überall bezweifelt, bald erschienen aber eine Reihe bestätigender Arbeiten, wobei besonders auf die großen Versuchsreihen von STUART und KRIKORIAN hingewiesen sei; diese konnten bei Kaninchen und Ratten bei längerer Behandlung mit arteigener und artfremder normaler Nervensubstanz hie und da die gleichen Lähmungen erzielen, wie sie KORITSCHONER und SCHWEINBURG hervorgerufen hatten. Ähnliche Ergebnisse hatten bei Versuchen mit normaler Nervensubstanz oder mit abgetötetem Wutimpfstoff BURNET, REMLINGER und BAILLY, LEGECZYNSKI und MARKOWSKY, CORNWALL und BEER. Bei der Immunisierung von Hunden kam es nach Berichten von GIRARD und PLANTUREUX manchmal zu plötzlichen Lähmungsfällen, bei denen alle Übertragungen erfolglos blieben. Aus allen diesen Ergebnissen könnte man den Schluß ziehen, daß die Nervensubstanz die Lähmungen hervorrufft oder wenigstens, wenn eine andere Ursache gefunden werden kann, an der Entstehung der Paralysen mitbeteiligt ist.

Wenn das Wutvirus selbst die Ursache der postvaccinalen Erkrankungen ist, so müssen wir diese Möglichkeit für Straßenwut und Virus-fixe getrennt besprechen.

Die älteren Autoren glaubten fast alle, daß es sich bei den Lähmungen um abgeschwächte Straßenwutinfektion handle. (Näheres bei KORITSCHONER und SCHWEINBURG, S. 238.) Heute ist JOSEF KOCH der einzige Anhänger dieser Ansicht. Er stützt sich auf die seltenen Fälle von Heilung der Tollwut bei Tieren, auf das Auftreten einzelner Wutsymptome bei den an Lähmungen Erkrankten, auf die frühzeitigen histologischen Veränderungen im Rückenmark und auf den Nachweis von Straßenvirus im Rückenmark eines Verstorbenen (dieser Übertragungsversuch kann nicht als gelungen angesehen werden). Die Möglichkeit, daß das Virus-fixe, die Wuttoxine oder die Nervensubstanz die Lähmungen hervorrufen könne, glaubt er ausschließen zu können.

Gegen die KOCHsche Auffassung lassen sich zahlreiche Gründe anführen; besonders wichtig scheint mir die Inkubation dieser Lähmungen, die kürzer

<sup>1</sup> Siehe bei KORITSCHONER u. SCHWEINBURG: Z. Immun.forsch. **42**, 217 (1925).

ist als die der Lyssa und die deutlich vom Zeitpunkt des Behandlungsbeginnes, nicht von dem des Bisses abhängt. Die auffallend kurze Inkubation läßt sich mit der Auffassung der Lähmung als einer abgeschwächten Straßenvut-erkrankung nicht in Einklang bringen. Neben vielen anderen Gründen, die bei KORITSCHONER und SCHWEINBURG genau besprochen sind, gibt es aber einen Punkt, der KOCHs Auffassung vollständig widerlegt. Es kommen nämlich vereinzelt solche Paralysen auch bei Menschen vor, die von Tieren gebissen waren, die sich nachträglich als nicht wutkrank herausstellten oder die überhaupt nicht gebissen waren (BORGER, DUBROWINSKI, BUSSON u. a.). In diesen Fällen fehlt jede Möglichkeit, die Erkrankung mit einer Infektion durch Straßenvirus in Zusammenhang zu bringen. SCHWEINBURG und andere hielten KOCH auch entgegen, daß derartige Lähmungsfälle auch bei infizierten, nicht-schutzgeimpften Personen hätten beobachtet werden müssen, wenn sie durch Straßenvirus hervorgerufen wären, was nicht vorkomme. Dieser Einwand ist aber jetzt nicht mehr stichhaltig, da tatsächlich, vor allem bei den bereits erwähnten Fällen auf Trinidad, bei gebissenen, nichtgeimpften Personen derartige Paralysen beobachtet wurden, die zweifellos durch Straßenvirus bedingt waren. Ferner haben SABLIN, DOROLLE und TRAM-VAN-TAM je einen derartigen Fall von Straßenvut unter dem Bilde aufsteigender Lähmung bei Ungeimpften beschrieben. Diese Fälle sind aber ganz gewiß nicht das, was gewöhnlich als postvaccinale Lähmung bezeichnet wird. Die Straßenvut-infektion kann nicht die Ursache der Paralysen sein.

Die Möglichkeit, daß das Virus-fixe oder dessen Toxin die Lähmungen verursache, betrachten wir wohl am besten gemeinsam, weil ja angenommen werden muß, daß das Virus-fixe erst durch Toxinproduktion seine krankmachende Wirkung entfaltet (BUSSON).

Das Virus-fixe als Ursache dieser Erkrankungen wurde zunächst kaum in Betracht gezogen. Auf PASTEURs grundlegende Arbeiten gestützt, war man von der absoluten Unschädlichkeit des subcutan angewendeten Virus-fixe für den Menschen überzeugt. Und im Grunde genommen stimmt diese Auffassung auch heute noch. Das beweisen besser als alle theoretischen Argumente die vielen hunderttausend Menschen, die mit lebendem Virus-fixe geimpft wurden, ohne die geringste Schädigung zu zeigen. Die Frage ist nur, ob dieses Virus-fixe *unter allen Umständen* unschädlich bleibt. Gewisse Änderungen seiner Eigenschaften, die auch bei fortlaufenden Hirn-zu-Hirnübertragungen bei Kaninchen einmal vorübergehend auftreten können, sind ja in den letzten Jahren wiederholt beschrieben worden (s. bei Virus-fixe). Wenn nun ein derartig verändertes Virus einem schwächlichen, für Krankheiten besonders disponierten Menschen eingespritzt wird, so könnte es einmal eine Erkrankung auslösen. Gegen diese Möglichkeit, daß das Virus-fixe die Ursache der Myelitiden sei, scheint aber eine schwerwiegende Tatsache zu sprechen; daß nämlich solche Lähmungen auch nach Impfung mit abgetötetem Impfstoff, allerdings sehr selten, auftreten. Auch in der letzten Zeit sind wieder einige derartige Fälle bekannt geworden (BOCK, AVEZZU, ALESSANDRI). Das scheint freilich zu beweisen, daß ein anderer Grund zur Erkrankung vorliegen muß. Aber in den letzten Jahren haben eingehende Untersuchungen der verschiedenen „toten“ Impfstoffe gezeigt, daß sie nur abgeschwächt, aber nicht abgetötet sind (BOECKER, VAN GENDEREN, VAN STOCKUM, BISANTI), daß sie also fast alle abgeschwächtes, aber noch lebendes

Virus enthalten (s. bei Impfmethoden). So fällt ein Hauptargument fort, das die Unmöglichkeit einer ätiologischen Rolle des Virus-fixe zu beweisen schien. Daß diese Myelitiden mit der Schutzimpfung, also mit einem Bestandteil der eingespritzten Emulsion, in Zusammenhang stehen, scheint sicher. Dafür spricht die Abhängigkeit ihres Eintretens vom Zeitpunkt des Impfbeginnes; für Virus-fixe als den ätiologischen Faktor spricht weiters ihr verhältnismäßig frühes Auftreten (ein Fall von BRAULT, der unmittelbar nach dem Biß in Behandlung trat, erkrankte bereits am 5. Tage der Schutzimpfung). Es scheint ferner aus den verschiedenen Zusammenstellungen hervorzugehen, daß diese postvaccinalen Erkrankungen um so häufiger auftreten, je intensiver geimpft wird (d. h. je mehr Virus-fixe eingespritzt wird; dabei muß nicht immer mehr Nervensubstanz injiziert werden). Aus den Statistiken der letzten Jahre ergibt sich aber ohne Zweifel folgendes: Während KORITSCHONER und SCHWEINBURG seinerzeit auf Grund des damaligen Schrifttums mit Recht angaben, daß die HÖGYES-Methode, bei der ganz besonders wenig Nervensubstanz eingespritzt wird, am wenigsten Impfschäden verursache, ergeben die Fälle der letzten 10 Jahre, daß bei diesem Verfahren eher mehr und vor allem viel schwerere Myelitiden auftreten als bei den sonstigen Impfmethoden (KOLDAJEW, REMLINGER u. a.).

Schließlich muß hier noch angeführt werden, daß bei einmaliger intramuskulärer Injektion kleinster, eben noch wirksamer Virus-fixe-Dosen bei Kaninchen und Hunden hie und da Bilder auftreten, die mit schlaffen Paraplegien, meist mit Blasen-Mastdarmlähmung einhergehen, lange anhalten und manchmal wieder ausheilen können (JOSEF KOCH).

Die Anhänger der Ansicht, daß das Straßenvirus die Ursache der Lähmungen sei, berufen sich auf die sehr wenigen gelungenen Übertragungen (ein Fall von LUBINSKI, einer von MARINESCO und DRAGANESCO, einer von KNUTTI, ferner der sehr zweifelhafte Fall von JOSEF KOCH). Die Anhänger der Virus-fixe-Theorie konnten sich früher nur auf ganz wenige Fälle beziehen, bei denen im Rückenmark an Myelitis verstorbener Personen Virus-fixe nachgewiesen wurde. Beim allergrößten Teil derartiger Übertragungen ist bis vor etwa 10 Jahren keine der beiden Arten von Wutvirus gefunden worden. Diese weitaus überwiegenden negativen Übertragungen wurden ja von SCHWEINBURG u. a. als Hauptgrund dafür angeführt, daß das Wutvirus nicht die Paralysen hervorrufen könne, weil es sonst eben im erkrankten Rückenmark vorhanden, also nachweisbar sein müsse. Das ist jetzt ganz anders geworden. Bei fast allen Übertragungen, die von solchen Fällen ausgeführt wurden, hat sich Virus-fixe im Rückenmark oder Gehirn nachweisen lassen, darunter in allen Fällen, die im Wiener Institute untersucht wurden. Das beruht aber wohl kaum auf einer Änderung im Charakter des Virus-fixe. Sehr interessante Versuche BUSSONS zeigen mit aller Sicherheit, daß das in derartigen Fällen nachgewiesene Virus-fixe sich in keiner Weise von dem des verwendeten Impfstoffes unterscheidet. Meiner Ansicht nach ist nur die viel sorgfältigere Technik der Untersuchung des Gehirns und Rückenmarks der Verstorbenen die Ursache, daß sich das Virus-fixe jetzt um so viel häufiger finden läßt. Wir haben durch JOSEF KOCH, BUSSON, REMLINGER, SCHWEINBURG u. a. gelernt, daß in derartigen Fällen das Virus-fixe ganz unregelmäßig im Gehirn und Rückenmark verteilt ist. Bei einem der in Wien verstorbenen Fälle fand sich das Virus nur im Halsmark, während die mit Ammonshorn, Medulla oblongata, Kleinhirn, Lendenmark geimpften

Tiere bei sechsmonatiger Beobachtung gesund blieben. Früher untersuchte man fast nur Ammonshorn und Medulla oblongata im Tierversuch, obwohl der Prozeß ja vorwiegend im Rückenmark lokalisiert war; jetzt werden drei oder mehr Hirnpartien und Hals-Brust-Lendenmark getrennt stets auf eine größere Reihe von Versuchstieren übertragen. Weiters müssen doch auch hier die bereits erwähnten Arbeiten LEVADITIS und seiner Schüler über die „auto-sterilisablen Neuroinfektionen“ berücksichtigt werden, die, wenn sie auch sehr selten sind, doch vielleicht einen Teil der negativen Übertragungen erklären können. Wenn wir alle diese Umstände zusammenfassen, so scheint bei den Lähmungsfällen der letzten Jahre der Nachweis des Virus-fixe infolge verfeinerter Untersuchungsmethodik sehr häufig zu glücken und der mißlungene Nachweis nicht unbedingt gegen Virus-fixe als Ursache dieser Erkrankungen zu sprechen.

Wir müssen uns nun einen Augenblick der Frage zuwenden, ob der gelungene Nachweis des Virus-fixe (gleiches gilt auch für das Straßenvirus) im erkrankten Gehirn oder Rückenmark auch schon beweist, daß es im betreffenden Fall die Krankheit hervorgerufen hat. Die Antwort auf diese Frage ist gar nicht so leicht, wie es den Anschein hat. Man ist zunächst geneigt, sie rückhaltslos zu bejahen; aber es gibt im Schrifttum eine Reihe von Mitteilungen, die an dieser anscheinend selbstverständlichen ätiologischen Rolle des Virus-fixe begründete Zweifel aufkommen lassen.

Wo kann sich denn nach Biß durch ein wutkrankes Tier das Straßenvirus oder bei Schutzimpfung mit lebendem Virus-fixe das eingebrachte Virus längere Zeit lebend aufhalten? Da das Nervengewebe den einzigen Nährboden des Wutvirus abgibt, so kann sich überlebendes Virus beider Arten nur im Zentralnervensystem aufhalten und müßte dort auch in solchen Fällen gefunden werden können, wo es keine Erkrankung hervorruft. Die vier berühmten und viel umstrittenen Fälle PALTAUFs scheinen mir in dieser schwierigen Frage nach wie vor von größter Wichtigkeit. PALTAUF konnte im Gehirn von 4 Personen, die von sicher wutkranken Hunden gebissen waren und während der Schutzimpfung interkurrent, ohne irgend ein Symptom der Wut zu zeigen, an verschiedenen Krankheiten starben, jedesmal ein Virus nachweisen, das er als Straßenvirus deutete. An dieser Meinung PALTAUFs kann meiner Ansicht nach nicht gerüttelt werden, trotz aller Einwände, die von verschiedenster Seite dagegen erhoben wurden (BABES, VAN GENDEREN u. a.). Näheres über die Deutung dieser Fälle bei LUBINSKI und PRAUSNITZ, S. 101. Wie immer man sie auffassen will, so beweisen sie jedenfalls unwiderleglich das eine: *daß im Gehirn Wutvirus (Straßenvirus) vorhanden sein kann, ohne daß das betreffende Individuum an Wut erkrankt sein oder sich im Inkubationsstadium der Wut befinden muß.* Von diesen Befunden PALTAUFs ausgehend, hat SCHWEINBURG behauptet, daß gleiches auch für im Gehirn nachgewiesenes Virus-fixe gelten müsse. QUAST hat dann für diese Annahme den Beweis erbracht. Er fand Virus-fixe zunächst im Gehirn eines Mannes, der während der Wutschutzimpfung einer, durch Obduktion festgestellten, Meningitis tuberculosa erlag. Später impfte QUAST Hunde längere Zeit mit lebendem Virus-fixe, tötete sie dann in völlig gesundem Zustand und konnte durch Hirnübertragung auf Kaninchen die Anwesenheit des fixen Virus im Gehirn der getöteten Hunde nachweisen. Diese Versuche QUASTs schienen von ganz besonderer Bedeutung. Sie zeigten



anscheinend, daß ebenso wie Straßenvirus (PALTAUF) auch Virus-fixe, zumindest hie und da, nach Schutzimpfung ins Gehirn gelangt, ohne Krankheitserscheinungen hervorzurufen. Demnach sei anzunehmen, daß der Nachweis von Virus-fixe bei Personen, die an postvaccinalen Lähmungen gestorben waren, für die Ätiologie dieser Erkrankungen nichts beweise. Zahlreiche Nachprüfungen setzten ein. REMLINGER und BAILLY, DAVID, VAN GENDEREN, SCHWEINBURG u. a. hatten aber in großen Versuchsreihen bei Hunden, Kaninchen, Meerschweinchen immer nur negative Resultate, so daß QUASTs Ergebnisse an Wert zu verlieren schienen. Aber ISABOLINSKY und ZEITLIN konnten in ausgedehnten Versuchen an Kaninchen QUASTs Ergebnisse bestätigen; etwa die Hälfte der mit lebendem Virus-fixe schutzgeimpften Kaninchen hatte, in völlig gesundem Zustande getötet, das Virus in nachweisbaren Mengen im Gehirn.

Im Wiener Institut haben sich zwei Fälle bei Menschen ereignet, die QUASTs Befunde ebenfalls bestätigen. Der erste Fall (von BUSSON bereits veröffentlicht) ist folgender: In einer seit Jahren wutfreien Gegend wird ein Mann von einem unbekanntem Hund leicht in den Unterschenkel gebissen. Er litt seit vielen Jahren an schwerer kavernöser Lungentuberkulose und befand sich bei der Aufnahme zur Behandlung bereits in sehr schlechter Verfassung; die Impfungen verfrug er anstandslos, hustete sehr viel, hatte unregelmäßiges Fieber, eitrigen Auswurf; etwa einen Monat nach Abschluß der Behandlung starb er unter zunehmender Schwäche, ohne irgendwelche Krankheitszeichen seitens des Nervensystems aufzuweisen. Die Obduktion stellt schwerste kavernöse Lungentuberkulose in allen Lappen und Marasmus fest. Im Gehirn ließ sich durch Tierversuch ein Virus nachweisen, das sich zunächst durch subcutane und intramuskuläre Haftfähigkeit von unserem Virus-fixe unterschied, nach 3 weiteren Passagen aber nicht nur in Virulenz und Inkubation, sondern auch in der Haftfähigkeit unserem Impfvirus völlig gleich.

Der zweite Fall ist folgender: Eine Frau prügelt ihre eigene Katze, die ihr in der Wohnung Schaden gemacht hat, sehr heftig und wird bei dieser Gelegenheit von dem Tier an mehreren Stellen der Hand und des Armes sehr tief und schwer gebissen. Die Katze entläuft dann und kehrt zunächst nicht zurück. Deshalb wird die Frau 4 Tage nach erfolgter Verletzung zur Behandlung an die Anstalt gewiesen. Bei der Aufnahme zeigen sich schwere Entzündungserscheinungen am Arm. Als die Frau 6 Einspritzungen nach HÖGYES erhalten hatte, kehrte die Katze nach Hause zurück, wurde tierärztlich untersucht und völlig gesund befunden. Daraufhin wurde die Schutzimpfung sofort abgebrochen. Bei der Patientin entwickelte sich aber von den Bißstellen ausgehend eine schwere Armphlegmone; es stellten sich allmählich septische Erscheinungen ein, denen die Frau 6 Wochen nach dem Biß erlag, ohne jemals irgend ein Wutsymptom gezeigt zu haben. Die mit Ammonshorn und Medulla oblongata cerebral geimpften Kaninchen und Meerschweinchen erkrankten nach 6—8 Tagen insgesamt an stiller Wut; alle subcutan und intramuskulär geimpften Tiere blieben in mehrmonatiger Beobachtung gesund. Der aus dem Gehirn gezüchtete Stamm gleicht in allem und jedem unserem Impfvirus.

Diese beiden Fälle, von denen der erste mit fast absoluter Sicherheit (es besteht die freilich ganz entfernte Möglichkeit, daß er von einem wutkranken Hunde gebissen war und das herausgezüchtete Straßenvirus zufällig die Eigen-

schaften unseres Virus-fixe hatte), der zweite unbedingt (denn hier fehlt jede Möglichkeit einer Straßenwutinfektion) Impfvirus im Gehirn hatte, ohne irgendwelche Symptome von Wut zu zeigen, entsprechen genau dem Falle QUASTs. Sie bestätigen, ebenso wie die Tierversuche von ISABOLINSKY und ZEITLIN, die Ansicht, daß der Nachweis von Virus-fixe bei postvaccinalen Lähmungen nicht beweist, daß es auch der Erreger dieser Erkrankung ist. Bei Schutzgeimpften kann es auch dann im Gehirn vorhanden sein, wenn keinerlei Erkrankung dieses Organs besteht.

Und noch etwas ist hier zu bedenken, bevor wir unsere Bemühungen, in die Ätiologie der postvaccinalen Lähmungen Licht bringen, zu Ende führen. Ich habe früher gesagt, daß die sog. toten Impfstoffe meist noch lebendes Virus enthalten; daß aber bei den Carbol- und Formolmethoden, ebenso wie beim Ätherverfahren, das Virus sehr stark abgeschwächt ist, wird von niemand bestritten; besonders bleiben beim SEMPLE-Verfahren häufig alle mit der Vaccine cerebral geimpften Tiere gesund, und doch kommen auch in den indischen Instituten, in Lemberg, Lissabon, Jerusalem, wo solcher Carbolimpfstoff verwendet wird, ebenfalls Lähmungen vor. In Budapest wurde früher nach HÖGYES mit frischem Mark geimpft. Von 1890—1923 gab es 2 postvaccinale Lähmungen auf 118259 Geimpfte. Seit einigen Jahren wird die 1% Virus-fixe-Emulsion vor der Verwendung 48 Stunden mit  $\frac{1}{2}$ % Phenol versetzt. Und nun gibt es dort in den letzten 10 Jahren 12 Paralysen, davon 6 tödliche, obwohl sonst an der Methode nichts geändert wurde (АТТOS). Soll man daraus etwa schließen, das abgeschwächte, carbolisierte Virus mache mehr Paralysen als das frische, vollvirulente? Das wäre sicherlich ganz unrichtig. Aber die Tatsachen geben doch sehr zu denken. Sollte das so stark abgeschwächte Virus-fixe imstande sein, tödliche Paralysen hervorzurufen, während andere Institute, die stets nach PASTEUR oder HÖGYES impfen und seit ihrer Gründung viele Tausende behandelten, niemals eine postvaccinale Lähmung hatten? Das scheint doch äußerst unwahrscheinlich, besonders wenn man an den gelungenen Nachweis von Virus-fixe im Gehirn interkurrent Verstorbener denkt.

Es ist auch sicherlich nicht gerade ein bestimmter Virus-fixe-Stamm, der die Lähmung hervorruft. Nach KAKTINE macht der gleiche Virus-fixe-Stamm in Taschkent viele Paralysen, in Perm gar keine. Wechsel des Impfvirus hat die Lähmungen nirgends zum Verschwinden bringen können, ebensowenig Änderung der Impfmethode. Und warum gibt es noch immer akut verlaufende tödliche Fälle, bei denen jede Übertragung ergebnislos ist, auch wenn alle möglichen Hirn- und Rückenmarkteile auf zahlreiche Kleintiere verimpft werden?

Ich gestehe, daß mir auch rein klinisch die Vorstellung, eine ein paar Tage andauernde periphere Facialislähmung, eine vorübergehende Blasenstörung, eine Polyneuritis solle durch eine Virus-fixe-Infektion bedingt sein, Schwierigkeiten macht. Man kann sich freilich bis zu einem gewissen Grade darüber hinweghelfen, wenn man annimmt, daß nicht das Virus-fixe an sich, sondern dessen Toxine derartige, rasch ausheilende Krankheitsbilder hervorrufen, aber ganz befriedigend ist auch diese Erklärung nicht.

Ich möchte nicht verabsäumen, hier auf die zwei ganz ausgezeichneten Studien REMLINGERS (La rage du laboratoire) hinzuweisen, die die großen Schwierigkeiten der Deutung dieser Erkrankungen von allen Seiten her sehr eingehend beleuchten.

Die Frage steht derzeit so: Die schädigende Wirkung der Nervensubstanz, ihre Fähigkeit, gelegentlich Lähmungen hervorzurufen, ist einwandfrei erwiesen. Die vielfach negativen Übertragungen der früheren Zeit sind jetzt zu seltenen Ausnahmen geworden; bei fast allen Überimpfungen vom Gehirn oder Rückenmark von Menschen, die an postvaccinalen Lähmungen gestorben sind, läßt sich Virus-fixe nachweisen, was sehr dafür sprechen würde, daß es der Erreger der Krankheit ist. Aber Virus-fixe wird nach Schutzimpfung auch bei interkurrent verstorbenen Menschen und bei mit Virus-fixe behandelten völlig gesunden Tieren wiederholt gefunden. Es kann sich also im Zentralnervensystem in nachweisbarer Menge aufhalten, ohne irgend eine Krankheit hervorzurufen. Können dann nicht doch die postvaccinalen Myelitiden usw. durch eine andere Schädlichkeit hervorgerufen sein, und der Nachweis von Virus-fixe wäre nur ein gleichgültiger Nebenfund? Aber wie wäre es dann andererseits verständlich, daß die Nachprüfungen der QUASTSchen Versuche fast alle negativ ausgefallen sind? Gerade in letzter Zeit haben sich CURVEILHIER, NICOLAU und KOPCZIOWSKA sowie NICOLAU, VIALA und KOPCZIOWSKA unter Verwendung der PASTEUR-Methode, SEREBRENNAJA mit dem PASTEUR- und FERMI-Verfahren, REMLINGER und BAILLY mit den Methoden von CALMETTE und PHILIPPS neuerlich in groß angelegten Tierversuchen um den Nachweis des Virus im Rückenmark oder Gehirn völlig vergeblich bemüht. Und wie soll man folgenden Bericht von MOTTAH und SAHIB aus Cairo erklären? Im dortigen Institut waren postvaccinale Lähmungen stets äußerst selten, durchschnittlich ein Fall auf 2000 Gebissene. Plötzlich zeigen sich, ohne daß Virus oder Methode (HÖGYES) geändert wurden, in 2 Jahren 21 schwere Paralysen unter 27060 Behandelten, von denen 8 sterben. Aber bei der Übertragung konnte trotz sorgfältigster Untersuchung in keinem einzigen Falle ein Wutvirus nachgewiesen werden. Ist also der Übertritt des Virus-fixe bei gesunden Schutzgeimpften doch nur eine Ausnahme? Und wie verhält es sich dann mit der doch anscheinend unbestreitbaren Tatsache, daß die Lähmungen um so häufiger sind, je mehr Virus-fixe eingespritzt wird? Ist es also wirklich das Virus-fixe, daß die Lähmungen hervorruft, wie es jetzt die meisten Forscher glauben, oder ist doch die Nervensubstanz die Ursache (SCHWEINBURG, MARKOWSKY und LEGESZYNSKI, STUART und KRIKORIAN, MIAGAWA, FEDOROFF u. a.)?

Vielleicht gelingt wenigstens eine Teillösung dieser Frage, wenn wir folgende Arbeiten aus jüngster Zeit eingehender berücksichtigen. LÖFFLER und SCHWEINBURG konnten zeigen, daß Kaninchen, die man längere Zeit mit normaler Nervensubstanz vorbehandelt, gegen Virus-fixe-Infektion überempfindlich werden; d. h. die Tiere erkranken noch an Wut bei Einspritzung solcher Dosen, die weit geringer sind als die Dosis letalis minima bei nicht vorbehandelten Tieren. In noch nicht veröffentlichten Versuchen gelang es auch, derart vorbehandelte Tiere subcutan erfolgreich mit Virus-fixe zu infizieren, was mit unserem Stamm sonst niemals gelingt. Diese Versuche wurden von REMLINGER und BAILLY nachgeprüft und ihre Ergebnisse bestätigt, wobei sich die interessante Tatsache ergab, daß sich nicht alle Virus-fixe-Stämme gleich verhalten. Bei einigen bewirkte die vorherige Sensibilisierung der Versuchstiere keinerlei Änderung der Dosis letalis minima und der Haftfähigkeit, bei anderen war diese Änderung sehr deutlich. Jedenfalls kann man aus den hier festgestellten Ergebnissen die Tatsache ableiten, daß die Nervensubstanz gegen Virus-fixe-Infektion empfindlicher macht.

Die letzte Arbeit BUSSONS scheint mir einen entscheidenden Beitrag zur Ätiologie der postvaccinalen Lähmungen zu enthalten. BUSSON impfte zahlreiche Kaninchen intraperitoneal nach der Äthermethode oder nach HÖGYES. Die Tiere wurden in völlig gesundem Zustand getötet; bei einer Anzahl von ihnen blieben alle Übertragungsversuche negativ. Aber bei anderen, die am 15., 16., 28., 35., 50. und 58. Tag nach Abschluß der Behandlung getötet wurden, ließ sich doch ein Wutvirus nachweisen; jedoch waren die Anteile des Zentralnervensystems, die Virus enthielten, in jedem Fall andere. Einmal gelang die Übertragung nur mit Brustmark, einmal mit Brustmark und Kleinhirn, einmal nur mit Halsmark, einmal nur mit Brust- und Lendenmark usw. Dabei waren die Inkubationen ganz unregelmäßig, meist stark verlängert; hie und da trat rasende Wut auf; manche Erkrankungen waren nicht eindeutig und mußten durch weitere Übertragung aufgeklärt werden. BUSSON erörtert nun die Frage, ob dieser Ausfall seiner Versuche die Ansicht von QUAST, ISABOLINSKY und ZEITLIN von der Harmlosigkeit des im Zentralnervensystem nachgewiesenen Virus-fixe bestätigt. Ob die gesunden Kaninchen, bei denen das Virus nachgewiesen wurde, vielleicht später noch an Wut erkrankt wären, läßt sich freilich nicht mit Sicherheit sagen; aber sehr wahrscheinlich ist das nicht. Auf Grund theoretischer Überlegungen und der zahlreichen sonstigen, stets negativ verlaufenen, Übertragungsversuche kommt BUSSON zu dem Schluß, daß das Übertreten des Impfvirus ins Zentralnervensystem keineswegs die Regel sein kann, sondern vielleicht einen pathologischen, wenn auch keineswegs immer pathogenen Vorgang darstellt, der in individuellen Eigenschaften der Versuchstiere begründet sein muß. Dieses im tierischen Organismus nachgewiesene Virus macht in bezug auf Inkubation und Haftfähigkeit gewisse Veränderungen durch und kann möglicherweise durch individuelle Eigenschaften des Kaninchens in seiner Virulenz gesteigert werden. Trifft nun bei der Schutzimpfung ein derart verändertes Virus auf einen Menschen, bei dem individuelle Veranlagung oder augenblickliche Disposition wieder günstige Vorbedingungen für den Übertritt des Virus ins Gehirn schaffen, so wird dies wahrscheinlich zur Erkrankung führen, während ein normales, nicht verändertes Virus-fixe sich im Zentralnervensystem des Gebissenen aufhalten würde, ohne die Lähmung hervorzurufen. Es ist ja bekannt, daß vorwiegend Neurastheniker, Potatoren, Luetiker usw. erkranken, daß oft eine Durchnässung, eine besondere Anstrengung dem Ausbruch der Paralyse vorangeht. „Die Vorbedingung für das Eindringen des Impfvirus ins Zentralnervensystem des Geimpften wäre also in individuellen Veranlagungen des letzteren zu suchen, während die Ursache dafür, ob dieser pathologische Vorgang zum pathogenen (Impfschaden) wird, zum Großteil auch im jeweiligen Charakter des Impfvirus gelegen wäre“ (BUSSON). Diese Auffassung vom Entstehen der Lähmungen scheint vielleicht noch insofern ergänzungsbedürftig, als gelegentlich auch die schädigende Wirkung der Nervensubstanz auf das Zentralnervensystem des individuell dazu veranlagten Impflings eine schädigende Wirkung ausüben kann, die eben die Vorbedingung dafür schafft, daß aus dem pathologischen Prozeß (Übertritt des Virus-fixe in das Nervensystem des Geimpften) ein pathogener wird (Lähmung).

Wenn wir die Impflähmungen so auffassen, so scheinen mir alle klinischen Bilder und experimentellen Ergebnisse einigermaßen verständlich. Es wäre erklärt, warum in seltenen Fällen die Nervensubstanz allein im Tierversuch

Lähmungen hervorrufen kann. (Individuelle Überempfindlichkeit des Nervensystems des Geimpften.) Es wäre verständlich, warum bei Impfung mit lebendem Impfstoff der Übertritt des Virus nur hier und da vorkommt (Änderung im Charakter des Impfvirus), und schließlich, warum dieses im Rückenmark vorhandene Virus-fixe zwar manchmal zur Erkrankung führt (individuelle Überempfindlichkeit des meist irgendwie geschwächten Geimpften, vielleicht durch die miteingespritzte Nervensubstanz bedingt), daß das aber bei weniger empfindlichen oder disponierten Menschen (Tieren) durchaus nicht der Fall sein muß. Durch die besondere Disposition des Kaninchens, die eine Änderung im Charakter des Impfvirus hervorruft, würde es vielleicht auch verständlich, daß selbst bei stark abgeschwächtem Impfstoff gelegentlich Paralysen vorkommen.

Die hier entwickelte Ansicht von der Entstehung der postvaccinalen Lähmung ist vielleicht auch nicht restlos befriedigend. Sie steht aber mit keiner klinischen oder experimentellen Erfahrung im Widerspruch, obwohl gerade die letztere anscheinend einander so sehr entgegengesetzte Ergebnisse geliefert hat.

Solange wir keine bessere Auffassung über die Entstehung der Paralysen haben — und eine solche könnte nur aus neuen, bisher unbekanntem, klinischen oder experimentellen Befunden hervorgehen —, werden wir uns wohl mit dieser begnügen müssen.

### 15. Über die Immunisierung der Tiere gegen Tollwut.

Über die prä- und postinfektionelle Impfung von Hunden und anderen Haustieren möchte ich nichts Ausführliches sagen. Seit SCHNÜRER und DAVID 1930 in diesen „Ergebnissen“ genau über die Methoden und Erfolge berichtet haben, gibt es keinerlei neue „Forschungsergebnisse“, sondern nur Berichte über die zahlenmäßige Anwendung der Schutzimpfung und über die Erfolge mit den verschiedenen Methoden.

Die Frage, ob die Immunisierung der Hunde eine notwendige Maßregel zur Bekämpfung der Tollwutinfektion beim Menschen ist, ist auch heute noch nicht mit Sicherheit generell zu entscheiden. Daß sie für große, dünn bevölkerte Gebiete und bei mangelhaftem Funktionieren der sanitätspolizeilichen Maßnahmen sehr wertvoll ist, kann nicht bezweifelt werden. Aber es scheint mir ganz sicher, daß sie selbst bei allgemeiner, obligatorischer Einführung die Wut niemals ausrotten können wird, selbst wenn man nach REMLINGERS Vorschlag auch die Katzen präinfektionell immunisiert. Aber die wilden Tiere, die besonders in Osteuropa, Indien usw. die gefährlichsten Überträger der Wut sind, wird man doch nie schutzimpfen können. Es ist nicht zu verhindern, daß sie die Krankheit auf die Hunde usw. übertragen, auch wenn diese immunisiert sind. Es ist mir völlig klar, daß man auch bei präinfektioneller, starker Schutzimpfung der Hunde Mißerfolge haben muß, die durch individuelle Eigenschaften der Tiere bedingt sind, genau so wie auch bei der Behandlung der Menschen vereinzelte Versager nie zu vermeiden sein werden. Ganz gewiß aber, und das wird von allen Seiten anerkannt, wird die Schutzimpfung niemals die sanitätspolizeilichen Einrichtungen, die in allen Staaten zur Eindämmung der Wut bestehen, überflüssig machen.

In kleineren Gebieten, die über gute derartige Einrichtungen verfügen, ist die Hundeimpfung bestimmt nicht notwendig. Nicht nur die großen Inselreiche (England, Australien) sind seit langer Zeit infolge strenger Quarantänemaßnahmen

frei von Wut; auch die nordischen Staaten Europas und die Niederlande haben es verstanden, durch bloße sanitätspolizeiliche Maßnahmen andauernd vollständig frei von Tollwut zu bleiben; in diesen Ländern bestehen nicht einmal Schutzimpfungsanstalten.

In Deutschland, Frankreich, Österreich hatte sich nach dem Weltkriege die Wut sehr stark verbreitet; es ist ausschließlich durch sanitätspolizeiliche Maßnahmen gelungen, im Laufe der Jahre Deutschland und Österreich praktisch vollkommen wutfrei zu machen, wenn man von ganz vereinzelt Fällen in den Grenzgebieten absieht (GIESE und ZUNKER, SCHWEINBURG). Dabei wurde keinerlei Hundeschutzimpfung durchgeführt und es besteht auch nicht die Absicht, sie einzuführen. Auch in Frankreich werden Tiere im allgemeinen nicht geimpft. Berichte aus Rußland, die allerdings leider sehr unvollständig sind, besagen, daß auch Teile der Sowjetunion zu den Gebieten gehören, in denen keine Immunisierung der Hunde vorgenommen wird.

In Ungarn ist die alljährliche Schutzimpfung der Hirtenhunde obligatorisch, in Portugal sollen alle Hunde alljährlich geimpft werden. Es ist mir nicht bekannt, ob dies dort wirklich vollständig durchgeführt werden konnte, ich kann es mir, offen gestanden, nicht recht vorstellen. Daß derartige Massenimpfungen alljährlich sehr viel Geld verschlingen, ist selbstverständlich.

In den Vereinigten Staaten wird seit vielen Jahren in größtem Maßstabe geimpft, ohne daß dort die Hundeimpfung obligatorisch wäre. Nach SCHOENING sind von 1923—1930 mehr als 2000000 Dosen Impfstoff (meist Phenol-, Formol- oder Chloroformvaccine) abgegeben worden. Aber nach einem Bericht OLESENS haben trotzdem im Staate New York weder die wutkranken Hunde noch die Impflinge an Zahl abgenommen. Ebenso finden BARNES, METCALFE und LENTZ, daß in Pennsylvanien seit Einführung der Hundeimmunisierung bei Menschen und Tieren eher mehr Wutfälle vorkommen, und EICHHORN, früher einer der bedeutendsten Vorkämpfer der Hundeimmunisierung in Amerika, gibt 1928 zu, daß noch immer keine Standardmethode gefunden wurde, und spricht sich gegen die obligatorische Immunisierung der Hunde aus. Derartige Berichte geben doch zu mancherlei Bedenken Anlaß.

Ähnlich berichtet EYRAUD aus Nordafrika, daß dort Hundeimpfung mit dem Ätherimpfstoff von REMLINGER und BAILLY keine Herabsetzung der Zahl der Impflinge und keine Verminderung der Wutfälle bei Tieren bewirkt; freilich wurde nur ein Teil der Hunde geimpft. PLANTUREUX nennt die Hundeimmunisierung eine gute Ergänzung der sanitätspolizeilichen Vorschriften.

Andererseits liegen zahlreiche sehr günstige Berichte über den Erfolg der Hundeimmunisierung vor, z. B. von REMLINGER und BAILLY (2malige Injektion von Ätherimpfstoff), SCHOENING (10—20% Formolvaccine oder, noch besser, 1% Chloroformvaccine). Ganz hervorragende Erfolge erzielten UMENO S. H. und UMENO S. mit der Methode UMENO-DOI in Japan, KELSER mit 1% Chloroformvaccine in Amerika.

USTUPNY verwendet in Rostow frisches Virus-fixe in 10% Glycerin als einmalige Injektion und hatte ausgezeichnete Ergebnisse. Er ist ebenso wie BISANTI der Ansicht, daß nur lebendes Virus wirklich entsprechend starke Immunität bewirkt, während mit abgetöteter Vaccine (abgeschwächter Vaccine) kein genügender Schutz erzielt wird.

BOUGHTON und MARQUES DOS SANTOS haben sehr gute Erfolge; von ersterem wurde die Insel Haiti durch Hundeimpfungen fast völlig wutfrei gemacht. Wichtig scheint ein Bericht HINDERSSONs: Finnland war im allgemeinen fast frei von Wut, nur die an Rußland angrenzenden Bezirke waren dauernd stark verseucht. Durch Impfung der Hunde teils nach dem Verfahren von SCHNÜRER (5 ccm lebendes Virus gleich 0,5 g Substanz), teils mit abgetötetem Virus, konnten die Grenzbezirke in kurzer Zeit wutfrei gemacht werden. QUIROGA, ROTTGARDT und ACOSTA impften während der großen Rinderepidemie in Südamerika 59000 Rinder in Brasilien, 23000 in Argentinien. Sie verwendeten zur Impfung 10—20 ccm einer Pferdehirnvaccine, die nach der Methode KELSER (1% Chloroformvaccine) hergestellt war. Die Erfolge waren ganz hervorragend.

PUNTONI hatte mit carbolisierter Autovaccine gute Ergebnisse.

Wenn wir diese kurzen, sehr unvollständigen Auszüge aus dem Schrifttum überblicken, so zeigt sich folgendes: Es wird bald lebender, bald abgetöteter (richtiger wohl abgeschwächter) Impfstoff verwendet. Die Abschwächungsmittel sind Äther, Carbol, Formalin, Chloroform. Die Ansichten über die Wirkung der Vaccination sind geteilt; selbst wenn die gleiche Methode verwendet wird, stehen sehr günstige und scharf ablehnende Urteile einander gegenüber. Manchmal scheinen die Erfolge schlagend (BOUGHTON, HINDERSSON), manchmal scheinen sie mehr errechnet als bewiesen; hie und da wird ein Mißerfolg offen zugegeben.

Bei der ungeheuren Zahl der Berichte über präventive Vaccination der Hunde mit allen möglichen Verfahren (die Zahl der Methoden und gar die in jeder Methode verschiedenen technischen Einzelheiten sind fast noch größer als die bei der Schutzimpfung der Menschen), erschweren eine genaue Beurteilung des Wertes der einzelnen Verfahren; mangels eigener Erfahrung möchte ich eine Stellungnahme unterlassen. Nur zu der Frage, was man von einer guten Impfmethode für Tiere verlangen muß, möchte ich noch ein paar Bemerkungen machen.

Ich bin der Ansicht, daß alle Verfahren mit frischem, lebendem Virus unbedingt zu verwerfen sind, weil bei ihnen die Gefahr der Impfwut besteht; derartige Zwischenfälle sind bei der Anwendung des Verfahrens von UMEMO-DOI zweifellos vorgekommen (MIESSNER, GIESE u. a.). Aber auch das Lyssin von MIESSNER ist nach Angabe HERRMANNs nicht ungefährlich (s. auch SCHERN). Die von BUSSON seinerzeit theoretisch erörterte Möglichkeit, daß mit lebendem Virus geimpfte Hunde zu Dauerausscheidern werden könnten, hat sich, von einem nicht ganz sicheren Fall GIESES abgesehen, anscheinend nicht bewahrheitet. Bei größeren Untersuchungsreihen von REMLINGER, MICHIN und TITOW, SCHNÜRER u. a. wurde bei solchen Hunden der Speichel niemals infektiös gefunden. Aber die Möglichkeit, daß in Ausnahmefällen doch Virus mit dem Speichel ausgeschieden wird, kann man nicht unbedingt in Abrede stellen. Die Impfwut ist aber doch nicht ganz so ungefährlich, wie SCHERN u. a. behaupten. Ob das Virus-fixe bei Passage durch den Hundekörper eine Änderung seines Charakters, etwa im Sinne einer Virulenzsteigerung, erfahren kann, wissen wir nicht, aber nach den Änderungen zu schließen, die es beispielsweise durch Meer-schweinchenpassage erfährt, ist dies immerhin möglich. Weiters ist zwar, wie SCHERN sehr richtig sagt, die Impfwut immer die stille Form der Wut; doch scheint mir seine Auffassung, daß Hunde mit stiller Wut niemals beißen, daher als Wutüberträger nicht in Betracht kommen, ganz unbegründet.

Meiner Ansicht nach dürfen zur präventiven Hundeimmunisierung nur stark abgeschwächte, sog. abgetötete Impfstoffe verwendet werden; sie müssen allerdings dabei stark wirksam sein und mit ein bis höchstens zwei Einspritzungen genügend starke Immunität hervorrufen; es ist ganz klar, daß ein Verfahren der präventiven Hundeimmunisierung, das zu seiner Durchführung zahlreiche Einspritzungen erfordert, aus technischen und materiellen Gründen unbrauchbar ist.

Daß bei den verschiedenen Impfmethode, auch bei Verwendung von Carbol- (SCHOENING) und Formolvaccine (PLANTUREUX), vereinzelte Paralysen vorkommen, scheint mir zwar theoretisch von Bedeutung, weil da eine große Ähnlichkeit mit den postvaccinalen Lähmungen beim Menschen besteht, aber praktisch nicht sehr wichtig. Die Lähmungen sind selten und heilen meist aus; einzelne freilich enden tödlich, aber auf derlei muß man schließlich bei jeder Art von Schutzimpfung bei Tieren gefaßt sein.

Von den verschiedenen Verfahren scheinen in erster Linie Äthervaccine (nach REMLINGER) und Chloroformvaccine (nach SCHOENING und KELSER), in zweiter Linie Carbol- und Formolvaccine in Betracht zu kommen.

Die postinfektionelle Schutzimpfung von Hunden, die von sicher wutkranken Tieren gebissen wurden, soll meiner Ansicht nach nicht durchgeführt werden; derartige Hunde sollen getötet (SCHOENING) oder mindestens auf 3 Monate kontumaziert werden. Die postinfektionelle Schutzimpfung von Rindern, Pferden, Schafen usw. kann aus materiellen Gründen gelegentlich wünschenswert sein. Sie soll mit schärfsten Verfahren, also mit lebendem Virus, durchgeführt werden.

Abschließend möchte ich sagen, daß die präinfektionelle Schutzimpfung der Hunde mit abgetötetem Virus in solchen Gebieten sehr wertvoll sein kann, in denen sanitätspolizeiliche Maßnahmen nicht ausreichen, um bestehende Wutepidemien einzudämmen. In Ländern mit gut funktionierenden sanitären Einrichtungen gelingt es stets, die Einschleppung der Wut zu verhindern oder einer Epidemie Herr zu werden. In solchen Gebieten ist die präventive Immunisierung der Hunde gegen Wut überflüssig. Es scheint mir nicht unbedingt notwendig, die Hundeimpfung dort, wo sie mit Vorteil angewendet wird, für obligatorisch zu erklären. Auch eine allgemeine, obligatorische, präventive Hundeimmunisierung wird die Tollwut niemals ausrotten können.

#### Literatur.

- ABADJEFF, B.: Die Tollwutbehandlung in Bulgarien nach der Methode von HÖGYES-PHILIPPS. Ref. Zbl. Hyg. **113**, 406—410 (1932).  
— Tollwut-Yatrenvaccine. Ref. Zbl. Hyg. **113**, 582—585 (1932).
- ABASCAL, HORACIO: Huldigung für PASTEUR zur 50jährigen Jubelfeier der ersten Impfung gegen Hundswut. Crén. Méd.-Quir. Habana **40**, 6, 220—225 (1934). Ref. Zbl. Bakter. **117**, 338 (1935).
- ADELHEIM, R.: Über die Tätigkeit des Pasteur-Institutes zu Riga. Ref. Zbl. Hyg. **113**, 690—699 (1932).
- AGUEDA FERREIRA, A. et CONTE H. SA'VIANA: Recherches des substances rabicides dans le sang des chiens vaccinés contre la rage. Arqu. Inst. bacter. Camara Pestana (part.) **6**, 27—50 (1930). Ref. Zbl. Bakter. **105**, 103 (1932).
- AKKER, M.: Zur Frage über den Einfluß der Schutzimpfungen auf die Dauer der Inkubationsperiode bei Tollwut. Gig. i Epidem. (russ.) **1929**, Nr 9. Ref. Zbl. Bakter. **99**, 107 (1930).
- u. FLORINSKI: Versuch der Gewinnung symbiotischer Kulturen des Tollwuterregers. Ž. Mikrobiol. (russ.) **17**, 403 (1936). Ref. Zbl. Hyg. **38**, 715 (1937).



- ALESSANDRI, A.: Un caso di paralisi acuta da vaccinazione antirabbica con vaccini fenicati a virus ucciso. *Ann. Igiene* **1928**, No 7, 550—554. Ref. Zbl. Bakter. **92**, 246 (1929).
- ANDERSON, G. W.: Rabies control from the standpoint of the health officer. *J. amer. vet. med. Assoc.* **86**, 76—83 (1935). Ref. Zbl. Bakter. **119**, 391 (1935).
- ANDO, K.: Untersuchungen über Virus fixe der Lyssa. I. Virulenz des Virus fixe und seine Klassifikation. *Jap. J. of exper. Med.* **13**, 125—147 (1935). Ref. Zbl. Bakter. **119**, 390 (1935).
- Untersuchungen über das Virus fixe der Lyssa. II. Vergleichende Immunisierungsversuche mit Virus-fixe-Stämmen. *Jap. J. of exper. Med.* **13**, 149—157. Ref. Zbl. Bakter. **119**, 390 (1935).
- Untersuchungen über das Virus fixe der Lyssa. III. Über Virus-fixe-Stämme und ihre Auswahl. *Jap. J. of exper. Med.* **13**, 159—165. Ref. Zbl. Bakter. **119**, 390 (1935).
- and M. NESHIBE: Über die Ursache und den diagnostischen Wert des morphologischen Unterschiedes der NGRISCHEN Körperchen zwischen dem Straßenvirus und dem Virus fixe. *Sci. Rep. Gov. Inst. inf. Dis. Tokyo Univ.* **1927**, 6, 205—222. Ref. Zbl. Bakter. **94**, 395 (1929).
- ANDREWES, C. H.: Immunity to the salivary virus of guinea-pigs studied in the living animal and in tissue-culture. *Brit. J. exper. Path.* **11**, 23—34 (1930). Ref. Zbl. Bakter. **99**, 104 (1930).
- ARENAS MARTORELL, R. y M. HERRADA LLIBRE: Die gegenwärtigen Verhältnisse der Hundswut in Cuba. *Rev. Parasit. Clin. Labor.* **1**, No 1, 22—31 (1935). Ref. Zbl. Bakter. **120**, 292 (1936).
- AUJESZKY, A.: Wutschutzimpfung der Haustiere. Vortrag 2. internat. tierärztl. Congr. London 1930. *Dtsch. tierärztl. Wschr.* **1931** II, 113—119.
- Dreißig Jahre der postinfektionellen Wutschutzimpfung der Haustiere in Ungarn. *Dtsch. tierärztl. Wschr.* **1933** I, 209—210.
- u. F. KERBLER: Über Veränderungen der biologischen Eigenschaften des Virus fixe. *Giorn. Batter.* **10**, 257—266 (1933). Ref. Zbl. Bakter. **115**, 103 (1934).
- D'AUNOY, RIGNEY: Antirabic vaccination by means of desiccated virus. *Amer. J. publ. Health* **1929**, 986. Ref. Zbl. Bakter. **97**, 70 (1930).
- D'AUNOY R. and J. L. BEVEN: The so called splenic lesions in canine rabies. *J. inf. Dis.* **48**, 335—336 (1931). Ref. Zbl. Bakter. **104**, 150 (1931).
- D'AUNOY R. and A. FINE: Influence of rabic virus on the agglutination of Proteus X<sub>19</sub> organismus. *J. trop. Med.* **37**, 65 (1934). Ref. Zbl. Bakter. **116**, 293 (1935).
- BAASHUUS u. J. JESSEN: Arktische nervöse Leiden. Sind die „stille Form der Tollwut“ und die arktische Krankheit „piblakto“ auf Ernährungsstörungen wie bei Skorbut zurückzuführen? *Münch. tierärztl. Wschr.* **1933** I, 425—427.
- BABES, S.: Septinévrite rabique chez l'homme, avec mort subite cardiaque. *C. r. Soc. Biol. Paris* **99**, 1106—1108 (1928).
- BABLET, J. et B. JOYEUX: Sur la virulence du virus des rues tonkinois. *Ann. Inst. Pasteur* **44**, 141—147 (1930).
- et H. MARNEFFE: Un cas de rage produit par un virus rabique des rues a virulence renforcée observé a Hanoi. *Ann. Inst. Pasteur* **48**, 301—307 (1932).
- BAILLY, J.: Contribution a l'étude de la mort subite du lapin au cours d'une inoculation de substance nerveuse homologue. *Soc. de Biol.*, 18. Juni 1927.
- Pratique de la vaccination antirabique des solipèdes par le virus-ether (méthode de REMLINGER). *Rev. gén. Méd. vét.* **36**, 254—258 (1927). Ref. Zbl. Bakter. **92**, 246 (1929).
- BAKI, SABRI: Vergleichende Untersuchungen über verschiedene Immunisierungsverfahren bei Wut. *Z. Immun.forsch.* **83**, 184—196 (1934).
- BALOZET, L.: Le virus rabique fixe de l'Institut Pasteur de Tunis; évolution et état actuel. *Arch. Inst. Pasteur Tunis* **21**, No 1, 130—143 (1932).
- Les six premiers mois d'application de la vaccination antirabique des animaux a l'Institut Pasteur de Tunis. *Arch. Inst. Pasteur Tunis* **21**, No 1, 176—180 (1932).
- La vaccination antirabique des animaux en Tunisie. *Arch. Inst. Pasteur Tunis* **21**, No 3, 533—543 (1933).
- La vaccination antirabique des animaux en Tunisie du 1<sup>er</sup> Janvier au 31 Décembre 1934. *Arch. Inst. Pasteur Tunis* **24**, No 2, 396—402 (1935).
- La vaccination antirabique des animaux en Tunisie du 1<sup>er</sup> Janvier au 31 Décembre 1935. *Arch. Inst. Pasteur Tunis* **25**, 353—361 (1936). Ref. Zbl. Bakter. **124**, 149 (1937).

- BARCHI, L.: La chemisterapia della rabbia. Policlinico, sez. med. **37**, 533—540 (1930). Ref. Zbl. Bakter. **101**, 346 (1931). — Giorn. Clin. med. Parma **11**, 1323—1338 (1930). Ref. Zbl. Bakter. **104**, 153 (1931).
- BARNES, M. F., A. N. METCALFE and W. J. LENTZ: Investigations of canine disease with special reference to rabies. J. amer. vet. med. Assoc. **76** (N. s. **29**) 34—52 (1930). Ref. Zbl. Bakter. **99**, 485 (1930).
- A. N. METCALFE, MARTINDALE and W. J. LENTZ: Canine rabies experimental vaccination. J. amer. vet. med. Assoc. **84**, 740—751 (1934). Ref. Zbl. Hyg. **33**, 145 (1935).
- BINGER, A.: Tollwutvirus in der Milch. Tierärztl. Rdsch. **1933**, 227—229.
- BISANTI, C.: Utilisation eventuelle de la vaccination antirabique par les virus tués. Bull. Off. Internat. Epizoot. **5**, 121—130 (1931). Ref. Zbl. Bakter. **105**, 102 (1932).
- BOCK, H.: Bericht über die Tätigkeit der Wutschutzabteilung in Breslau vom 1. April 1931 bis 31. März 1932. Veröff. Med.verw. **40**, H. 9 (1933).
- Ein Fall von wahrscheinlicher Impflähmung nach Tollwutschutzbehandlung und kritische Bemerkungen zur Frage der Impfschädigungen. Zbl. Bakter. I Orig. **129**, 43—50 (1933).
- BOECKER, C.: Die Bekämpfung der Tollwut. Z. Gesdh.verw. **6**, 121—129 (1935). Ref. Zbl. Hyg. **34**, 616 (1935).
- Bericht über die Tätigkeit der Wutschutzabteilung des Preußischen Institutes für Infektionskrankheiten Robert Koch-Berlin in der Zeit vom 1. Januar bis 31. Dezember 1934. Veröff. Volksgesdh.dienstes **47**, 613—627 (1936).
- BOTEZ, M.-A.: Quelques données sur les résultats de la méthode de vaccination antirabique employée a Cluj. C. r. Soc. Biol. Paris **103**, 1351—1353 (1930).
- Quelques données sur les résultats de la vaccination antirabique obtenus a Cluj durant la période de 1928—1932. Ann. Inst. Pasteur, Erg.-Bd. **8**, 191—194 (1935).
- et T.-V. ALBON: La virulence du vaccin employé a l'Institut antirabique de Cluj. C. r. Soc. Biol. Paris **102**, 187—188 (1929).
- și RADULESCU: Lyssaimpfungen am Pasteurinstitut Cluj im Jahre 1934. Cluj med. (rum.) **17**, 581 (1936). Ref. Zbl. Hyg. **38**, 645 (1937).
- BOUČEK, J.: Kurze Bemerkungen zur Arbeit „Vereinfachte subdurale Infektion“. Publiziert im Zbl. Bakter. I Orig. **117**, 145 von Privatdozent Dr. HERRMANN. Zbl. Bakter. I Orig. **118**, 240 (1930).
- BOUGHTON, J. B.: Rabies control in Port-au-Prince. Haiti. J. amer. vet. med. Assoc. **74**, 921—924 (1929). Ref. Zbl. Bakter. **97**, 389 (1930).
- BOUVIER, G.: Mucupa Rage canine congolaise? Bull. Soc. Path. exot. Paris **27**, 821—825 (1934). Ref. Zbl. Bakter. **117**, 339 (1935).
- BOYÉ: Le service antirabique dans les colonies françaises. Office internat. Hyg. publ. **22**, 932 (1930). Ref. Zbl. Bakter. **100**, 392 (1931).
- BOZZELLI, R.: Studio comparativo sul comportamento della cavia, del coniglio e del cane, trattati con inoculazioni simultanee di virus fisso e di strada. Giorn. Batter. **14**, 281—304 (1935). Ref. Zbl. Bakter. **118**, 467 (1935).
- Contributo allo studio delle „settinevriti“ da virus rabbico fisso e di strada. Boll. Ist. sieroter. milan. **15**, 260 (1936). Ref. Zbl. Bakter. **124**, 148 (1937).
- BROWN, F. H.: The control of rabies in Indiana. J. amer. vet. med. Assoc. **74**, 178—182 (1929). Ref. Zbl. Bakter. **95**, 153 (1929).
- BUSSON, B.: Charakteristik des Virus fixe. Wien. klin. Wschr. **1928 II**, 1145—1149.
- Über den Einfluß der Schutzimpfung auf die Ausbildung der NEGRI-Körperchen im menschlichen Gehirn. Zbl. Bakter. I Orig. **113**, 135—139 (1929).
- Experimentelle Studien über das Lyssavirus. Zbl. Bakter. I Orig. **113**, 290—301 (1929); **115**, 294—307 (1930).
- Der Einfluß des Äthers und anderer Entfettungsmittel auf das Virus fixe und seine Pathogenität. Z. Immun.forsch. **65**, 465—472 (1930).
- Zur Frage der Ätiologie der postvaccinalen Lähmungen nach Lyssaschutzimpfungen. Ein Beitrag zur Pathogenese der Impflyssa. Klin. Wschr. **1930 I**, 73—75.
- Das Übertreten und die Speicherung von Virus fixe im Zentralnervensystem geimpfter Menschen und Tiere. Zbl. Bakter. I Orig. **135**, 331—341 (1935).
- CARINI: Defendendo una Diagnostico: A Epizzotia de Santa Catharina era de Raiva. Arch. Biol. (Sao Paolo), März-April **1931**, 224—229. Zit. nach REMLINGER.

- CARNEIRO e FREITAS: Estudos sobre a raiva no Parana. *Rev. Zootechn. e Vet.* **13**, 3. Zit. nach REMLINGER.
- CARPANO, M.: Su di una grave infezione dei cani in Egitto. *Ann. Igiene* **1929**, 488—509. Ref. *Zbl. Bakter.* **97**, 66 (1930).
- CHINI, V.: Osservazioni sulla cosiddetta rabbia ricorrente. *Ann. Igiene* **1928**, No 12, 1002 bis 1011. Ref. *Zbl. Bakter.* **94**, 393 (1929).
- COVELL, W. P. and W. B. C. DANKS: Studies on the nature of the Negri bodies. *Amer. J. Path.* **8**, 557—571 (1932). Ref. *Zbl. Bakter.* **110**, 5 (1933).
- MCGUIRE, STEPHENS and LAHIRI: Notes on antirabic immunization. *Indian J. med. Res.* **24**, 373 (1936). Ref. *Zbl. Hyg.* **38**, 716 (1937).
- CRUVEILHIER, L., S. NICOLAU et L. KOPCZOWSKA: Influence de la vaccination antirabique sur le taux des agglutinines antityphiques chez le lapin immunisé contre le bacille d'Eberth. *Presse méd.* **1931**, 757.
- — — Action du traitement antirabique pasteurien envisagé au point de vue expérimentale. *Ann. Inst. Pasteur, Erg.-Bd.* **8**, 200—221 (1935).
- CUNNINGHAM, J., R. H. MALONE and A. C. CRAIGHEAD: An investigation into the value of an etherized vaccine in the prophylactic treatment of rabies. *Indian J. med. Res. Mem.* **1933**, No 26. Ref. *Zbl. Bakter.* **111**, 6 (1933).
- M. J. NICHOLAS and B. N. LAHIRI: An investigation into the value of an etherised vaccine in the prophylactic treatment of rabies usw. *Indian. J. med. Res.* **16**, 245, 253, 259 (1928). Ref. *Zbl. Bakter.* **93**, 155 (1929).
- CURASSON, G. et A. DISCHAMPS: Au sujet de l'unicité de la rage en Afrique Occidentale Française. *Bull. Soc. Path. exot. Paris* **24**, 154 (1931). Ref. *Zbl. Bakter.* **103**, 435 (1931).
- DABBEADIE, P.: Transmission expérimentale de la rage canine en Haute-Volta à partir du virus d'un chien «fou» de race indigène. *Bull. Soc. Path. exot. Paris* **23**, 857 (1930). Ref. *Zbl. Bakter.* **103**, 100 (1931).
- DAWSON, jr., J. R.: A rapid method for the demonstration of Negri bodies. *J. Labor. a. clin. Med.* **20**, 659—663 (1935). Ref. *Zbl. Bakter.* **118**, 446 (1935).
- DELAPORTE: Paralyse de la mâchoire indépendante de la rage, chez les carnivores. Thèse de doctorat vétérinaire. Lyon 1931.
- DELPY, L., CAUVIN et RIOU: Contribution à l'étude de la rage en A. o. f. Transmission de la rage du chien (Oulou fato) à l'homme et au guépard. *Bull. Soc. Path. exot. Paris* **22**, 635 (1929). Ref. *Zbl. Bakter.* **99**, 103 (1930).
- DERVILLEZ, A.: A propos de la vaccination antirabique du chien. *Rev. Méd. vét.* **109**, 142 bis 143 (1933). Ref. *Zbl. Hyg.* **30**, 285 (1934).
- DÖBBECK, F.: Übersicht über die in Preußen in den Jahren 1925 und 1926 amtlich gemeldeten Bißverletzungen durch tolle oder der Tollwut verdächtige Tiere. *Veröff. Med.verw.* **28**, 313—338 (1929). Ref. *Zbl. Bakter.* **95**, 153 (1929).
- DOLFINI, G.: Può la vaccinazione antirabbica modificare uno stato di sensibilizzazione allergica? *Poli-clinico, sez. prat.* **1933**, 285—287. Ref. *Zbl. Bakter.* **110**, 345 (1933).
- DOROLLE, R. CHAUSSINAND et TRAN-VAN-TAM: Un cas de rage paralytique à évolution lente. *Bull. Soc. Path. exot. Paris* **28**, 78—81 (1935). Ref. *Zbl. Bakter.* **117**, 339 (1935).
- DUPUY, H.: Un cas de rage humaine en Haute-Volta. *Bull. Soc. Path. exot. Paris* **23**, 702 (1930). Ref. *Zbl. Bakter.* **101**, 342 (1931).
- DWIJKOFF, P. P. u. W. N. BOGASLOWSKIJ: Über die NEGRISCHEN Körperchen beim Menschen. *Zbl. Bakter. I Orig.* **112**, 441—444 (1929).
- EICHHORN, A.: The control of rabies by prophylactic vaccination. *J. amer. vet. med. Assoc.* **72**, 1023—1029 (1928). Ref. *Zbl. Bakter.* **93**, 158 (1929).
- ERBAN, F.: Bekämpfung der Lyssa. *Zvěrolék. Obz.* **1931**, 356. Ref. *Zbl. Bakter.* **106**, 105 (1932).
- ERHART u. ENZENBACH: Ein Tollwutseuchenzug. *Münch. tierärztl. Wschr.* **1936 I**, 49.
- EYRAUD: La prophylaxie de la rage au Maroc. *Bull. Off. internat. Epizoot.* **10**, 67—86 (1935). Ref. *Zbl. Bakter.* **119**, 389 (1935).
- FERMI, CL.: Beeinflußt die Virulenz des fixen Virus die immunisierende Wirkung des antirabischen Impfstoffes und die Produktion des Antikörpers? *Z. Immun.forsch.* **59**, 276—279 (1928).

- FERMI, CL.: Beeinträchtigt die Erhitzung des karbolisierten Impfstoffes auf 37° während 24 bis 72 Stunden die Wirksamkeit desselben? *Z. Immun.forsch.* **59**, 280—285 (1928).
- Über die Wirkung der antirabischen, intensiven und verlängerten Impfungen. *Z. Immun.forsch.* **59**, 285—288 (1928).
- La virulenza del virus fisso influisce sul potere immunizzante del vaccino antirabbico e sulla produzione di anticorpi? *Boll. Ist. sieroter. milan.* **7**, 621 (1928). *Ref. Zbl. Bakter.* **94**, 395 (1929).
- Il fenolo e ancor sempre il migliori antisettico nella preparazione del vaccino antirabbico, di cui aumenta pure l'efficacia. *Policlinico, sez. prat.* **1929**, No 5, 153—155. *Ref. Zbl. Bakter.* **94**, 396 (1929).
- La dose giornaliera di fenolo iniettata col vaccino antirabbico fenicato non è tossica. *Policlinico, sez. prat.* **1929**, No 5, 155—156. *Ref. Zbl. Bakter.* **94**, 396 (1929).
- Karbol- oder Glycerinimpfstoffe gegen Wut. *Z. Immun.forsch.* **61**, 91—98 (1929).
- Welches ist gegenwärtig das beste Antiseptikum bei der Herstellung des Impfstoffes gegen die Wutkrankheit? *Z. Immun.forsch.* **60**, 377—380 (1929).
- Die Dosis (pro die) des mit dem Impfstoffe eingeführten Phenols ist nicht toxisch. *Z. Immun.forsch.* **61**, 381—383 (1929).
- Metodi di cura antirabbica FERMI e PHILLIPPS. *Policlinico, sez. prat.* **1929**, 886—889. *Ref. Zbl. Bakter.* **96**, 57 (1929).
- Sull'efficacia delle vaccinazioni antirabbiche intensive, abbreviate e prolungate. *Policlinico, sez. prat.* **1929**, 1103—1104. *Ref. Zbl. Bakter.* **97**, 71 (1930).
- Über die Lokalneutralisierung des „Virus rabicus“. *Zbl. Bakter. I Orig.* **112**, 73 (1929).
- Vaccini batterici, raggi X . . . . sul vaccino antirabbico. *Studi sassar.* **12**, 437—443 (1934). *Ref. Zbl. Hyg.* **33**, 714 (1935).
- Revue critique sur les principales methodes antirabiques. Sassari 1934.
- u. D. LUMBAU: Gibt es eine beständige Beziehung zwischen dem rabiziden Vermögen der antirabischen Seren und ihrem Immunisierungsvermögen? *Zbl. Bakter. I Orig.* **111**, 242—244 (1929).
- FINIK, F. u. ST. MGLEJ: Zur Kasuistik der Tollwut bei Pferden. *Berl. tierärztl. Wschr.* **1929 I**, 20—22.
- FOIS, E.: Un caso di rabbia umana tardiva. *Policlinico, sez. prat.* **1929**, No 9, 316—317.
- FRANKREICH: Prophylaxie de la rage. *Off. internat. Epizoot.* **11**, 673—675 (1936). *Ref. Zbl. Bakter.* **124**, 149 (1937).
- FRYSZMAN, A.: Ein Fall von Blasenlähmung nach Wutschutzimpfung. *Z. Urol.* **24**, 515—517 (1930). *Ref. Zbl. Bakter.* **99**, 487 (1930).
- FUNAYAMA, JÜN-ITCHI: Contribution à l'étude de la rage expérimentale. *C. r. Soc. Biol. Paris* **116**, 1170 (1934).
- Résultats des vaccinations antirabiques pratiquées, de 1925—1932, au laboratoire antirabique de l'Université impériale de Kioto. *Ann. Inst. Pasteur* **52**, 473—477 (1934).
- Experimental studies on rabies II . . . . *Orient. J. Dis. Infants* **17**, 21—24 (1935). *Ref. Zbl. Hyg.* **35**, 541 (1936).
- GALLEA, M.: Action du formol sur les émulsions de virus rabique de rue; vaccination du lapin contre la rage avec le virus de rue inactivé par le formol. *C. r. Soc. Biol. Paris* **104**, 520—522 (1930).
- GALLEIN, W. S. u. A. M. TSCHESCHKOW: Der Erregbarkeitszustand der Nervenzelle und das Lyssabild. *Z. exper. Med.* **82**, 445—450 (1932).
- GALLOWAY, J. A.: The "fixed" virus of rabies: the antigenic value of the virus inactivated by the photodynamic action of methylene-blue and proflavine. *Brit. J. exper. Path.* **15**, 97—105 (1934). *Ref. Zbl. Bakter.* **115**, 104 (1934).
- and W. J. ELFORD: The size of the virus of rabies (fixed strain) by ultrafiltration analysis. *J. of Hyg.* **36**, 532 (1936). *Ref. Zbl. Bakter.* **126**, 5 (1937).
- GENEVRAJ, J. et J. DODÉRO: Traitement antirabique au Tonkin et mortalité chez les sujets traités pendant une période de sept années (1926—1932). *Ann. Inst. Pasteur* **52**, 352—360 (1934).
- — Note sur un enfant né d'une mère en état de rage. *Ann. Inst. Pasteur* **55**, 124—127 (1935).
- — Le virus rabique fixe de l'Institut Pasteur de Hanoï. *Ann. Inst. Pasteur* **57**, 638—651 (1936).

- GERLACH, F. u. F. SCHWEINBURG: Über das Verhalten der NEGRI-Körperchen bei schutzgeimpften Tieren. *Virchows Arch.* **270**, 439—447 (1928).
- — Über den Einfluß der Lyssa-Schutzimpfung auf die Entwicklung der NEGRISCHEN Körperchen. *Zbl. Bakter. I Orig., Erg.-Bd.* **110**, 159—164 (1929).
- — Experimentelle Untersuchungen über die AUJESZKYSCHKE Krankheit (Pseudowut). 1. Mitt. *Wien. klin. Wschr.* **1935 II**, 1379—1382. — *Z. Inf.krkh. Haustiere* **48**, 270—310 (1935). — 2. Mitt. *Wien. klin. Wschr.* **1936 I**, 551. — *Z. Inf.krkh. Haustiere* **50**, 86—128 (1936).
- GIESE, CL. und ZUNKER: Les possibilités actuelles de la prophylaxie de la rage. *Off. internat. Epizoot.* **10**, 53—66 (1935). *Ref. Zbl. Bakter.* **119**, 391 (1935).
- GLOSTER, T. H., W. A. BEER, M. R. NAMBIAR and S. S. SASTRY: Experiments on pre-infectious immunization against rabies with carbolized and etherized vaccines. *Indian J. med. Res.* **17**, 286—296 (1929). *Ref. Zbl. Bakter.* **100**, 392 (1931).
- GLUSMAN, M. P., D. M. GARFUNKEL u. J. W. SSOLOWJEW: Zur Frage der elektrischen Ladung des Lyssavirus. *Zbl. Bakter. I Orig.* **121**, 476—481 (1931).
- u. J. J. GOLDENBERG: Zur Frage über den Einfluß antirabischer Impfungen auf den Verlauf der experimentellen Tuberkulose bei Meerschweinchen. *Z. Immun.forsch.* **67**, 187—196 (1930).
- L. A. PREDTETSCHENSKAJA u. J. W. SSOLOWJEW: Beobachtungen über kurze Inkubation des Straßenvirus. *Z. Hyg.* **111**, 49—57 (1930).
- J. J. SARDOWSKY u. J. W. SSOLOWJEW: Vergleichende Untersuchungen über die Filtrierbarkeit des Lyssa- und des Maul- und Klauenseuchenvirus. *Zbl. Bakter. I Orig.* **117**, 450—459 (1930).
- J. W. SSOLOWJEW: Zur Frage der Bedeutung der Virulizidie des Serums für die Beurteilung des Vorhandenseins einer antirabischen Immunität. *Z. Hyg.* **112**, 40—45 (1931).
- — u. L. A. PREDTETSCHENSKAJA: Gehört der Erreger der Tollwut zu den Ultravirus? 1. Mitt. *Zbl. Bakter. I Orig.* **117**, 128—139 (1930).
- — Einfluß des Alkohols auf den Verlauf antirabischer Impfungen und die Ausbildung einer Immunität gegen Lyssa. *Z. Hyg.* **115**, 436—442 (1933).
- GONÇALVES, CARVALHO M.: Leucocytose et image d'Arneht chez les individus soumis au traitement antirabique. *Arqu. Inst. bacter. Camara Pestana* **1928**, 6, 22. *Ref. Zbl. Bakter.* **96**, 59 (1929).
- GORDON, J.: Über die langwährende Inkubationsperiode der Tollwut beim Menschen. *Vestn. Mikrobiol.* **10**, Nr 1 (1931). *Ref. Zbl. Bakter.* **106**, 102 (1932).
- GRAZIA, G.: Contributo allo studio del passaggio nel latte del virus della rabbia. *Profilassi* **7**, 336—338 (1934). *Ref. Zbl. Hyg.* **33**, 714 (1935).
- GREVAL, S. D.: The role of serology in rabies. *Indian med. Gaz.* **67**, 676 (1932). *Ref. Zbl. Bakter.* **110**, 344 (1933).
- On rabies. Complement fixation in rabies: The technique, its purpose and associated considerations. *Indian J. med. Res.* **20**, 913—920 (1933). *Ref. Zbl. Bakter.* **110**, 345 (1933).
- GRYSEZ, V.: Actions de certaines températures sur la conservation de l'activité du virus fixe de Pasteur. *Ann. Inst. Pasteur* **58**, 125—129 (1937).
- et H. MARNEFFE: Les modifications du virus fixe de Pasteur entretenu à Lille de 1895 à 1935. *Ann. Inst. Pasteur, Erg.-Bd. 8 (Wut-Erinnerungs-) Bd.*, 151—156 (1935).
- et P. TISON (Inst. Pasteur, Lille): Syndrome paralytique au cours d'un traitement préventif de la rage. *Presse méd.* **1936**, 79. *Ref. Zbl. Bakter.* **122**, 294 (1936).
- GUARDABASSI, M.: Sur la structure des corps de Negri dans les photomicrographies à l'infrarouge. *C. r. Soc. Biol. Paris* **118**, 599 (1935).
- GUBIN, W. M. u. R. B. GOLDINA: Über die aktuelle Reaktion der Hirnsubstanz bei experimenteller Tollwut. *Zbl. Bakter. I Orig.* **116**, 76—80 (1930).
- GUTMANN, L.: Über seltene Formen der Wut und über Komplikationen im Laufe der Impfung. *Zbl. Bakter. I Orig.* **115**, 139—145 (1930).
- HAGENAU, J., L. CRUVEILHIER et S. NICOLAU: Action favorable du virus-vaccin antirabique dans le traitement de certaines algies et de la migraine. *Ann. Inst. Pasteur, Erg.-Bd. 8*, 222—228 (1935).

- HARRIS, D. L.: Antirabic immunization with desiccated vaccine. *Amer. J. publ. Health* **1929**, 980. Ref. *Zbl. Bakter.* **97**, 69 (1930).
- HAUPT, H.: Die durch Fledermäuse verbreitete Tollwutseuche unter Rindern und Pferden Südbrasilien. *Tierärztl. Rdsch.* **1934**, 658—659.
- HAVENS, L. C. and C. R. MAYFIELD: The antigenic properties of rabies virus. *J. inf. Dis.* **50**, 367—376 (1932). Ref. *Zbl. Bakter.* **108**, 389 (1933).
- — Antigenic properties of the virus of rabies. II. Multiplicity of strains as shown by agglutinin absorption and neutralization. *J. inf. Dis.* **51**, 511—518 (1932). Ref. *Zbl. Bakter.* **110**, 345 (1933).
- — Antigenic properties of rabies virus. 3. Composition of serologie variants and nature of fixed virus. *J. inf. Dis.* **52**, 364—373 (1933). Ref. *Zbl. Bakter.* **113**, 149 (1934).
- HERRMANN, O.: Plazentare Übertragung der Wut. *Z. Immunforsch.* **58**, 371—383 (1928).
- Lyssavirus im menschlichen Speichel. *Z. Immunforsch.* **58**, 384—388 (1928).
- Dauer des Impfschutzes gegen Lyssa. *Zbl. Bakter. I Orig.* **112**, 141—145 (1929).
- Über einmalige obligatorische Schutzimpfung der Hunde gegen Tollwut. II. Mitt. Entgegnung auf den Aufsatz von MESSNER und BAARS im *Zbl. Bakter. I Orig.* **108**, H. 7/8. *Zbl. Bakter. I Orig.* **112**, 312—319 (1929).
- Vererbung der erworbenen Immunität durch das Keimplasma. *Zbl. Bakter. I Orig.* **112**, 460—464 (1929).
- Vereinfachte subdurale Infektion. *Zbl. Bakter. I Orig.* **117**, 145—146 (1930).
- Über die Intensivierung der Tollwutschutzimpfungen. *Z. Immunforsch.* **70**, 536—540 (1931).
- HINDERSON: Die Bedeutung der Schutzimpfung im Kampfe gegen die Tollwut. *Münch. tierärztl. Wschr.* **1936 I**, 37—43.
- HIRANO, NORIMASA: On the resistance of rabies virus to the action of some ferments. *Kitasato Arch. of exper. Med.* **11**, 246—252 (1934). Ref. *Zbl. Bakter.* **118**, 106 (1935).
- HORSLEY, GANTT W. u. A. W. PONOMAREW: Über den Mechanismus der Verbreitung des Tollwutvirus (*Virus fixe*) im Organismus. *Z. exper. Med.* **66**, 582—595 (1929).
- HOTTA, T.: Zur Diagnose der Lyssa mittels Komplementablenkung. *Wien. klin. Wschr.* **1928 II**, 1513—1514.
- HOVEN, VAN DEN, J. VAN GENDEREN: Die erwärmten Virus-fixe-Emulsionen von Puscariu und die danach aufgetretenen Lähmungen. *Zbl. Bakter. I Orig.* **108**, 430—432 (1928).
- HOYT, ANSON, ROY T. FISK and FREDERICK J. MOORE: Experimental rabies in white mice. Studies on passive immunization. I. *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **32**, 1560—1561 (1935). Ref. *Zbl. Bakter.* **119**, 386 (1935).
- — and CLINTON H. THIMES: Experimental rabies in white mice and attempted chemotherapy II. *J. inf. Dis.* **56**, 21—27 (1935). Ref. *Zbl. Bakter.* **118**, 467 (1935).
- — and RALPH L. TRACY: Experimental rabies in white mice II. Studies on passive immunization. *J. inf. Dis.* **59**, 152—158 (1936). Ref. *Zbl. Bakter.* **126**, 5 (1937).
- and C. W. JUNGEBLUT: Experimental rabies in white mice and attempted chemotherapy. *J. inf. Dis.* **47**, 418—424 (1930). Ref. *Zbl. Bakter.* **102**, 243 (1931).
- HURST, E. W.: The effects of the injection of normal brain emulsion into rabbits, with special reference to the aetiology of the paralytic accidents of antirabic treatment. *J. of Hyg.* **32**, 33—44 (1932). Ref. *Zbl. Bakter.* **108**, 389 (1933).
- and J. L. PAVAN: An outbreak of rabies in Trinidad without history of bites, and with the symptoms of acute ascending myelitis. *Lancet* **1931 II**, 622—628. Ref. *Zbl. Bakter.* **106**, 101 (1932).
- — A further account of the Trinidad outbreak of acute rabic myelitis: Histology of the experimental disease. *J. of Path.* **35**, 301—321 (1932). Ref. *Zbl. Bakter.* **109**, 195 (1933).
- ISABOLINSKY, M. P., LEWZOFF e TSCHERNJAK: Über die Züchtung des Pocken- und Lyssavirus auf Hefenährböden. *Giorn. Batter.* **14**, 111—115 (1935). Ref. *Zbl. Hyg.* **34**, 275 (1935).
- — Über Kultivierung des Pocken- und des Tollwutvirus. *Z. Mikrobiol.* **15**, 29—32 (1935). Ref. *Zbl. Hyg.* **36**, 101 (1936).
- u. A. J. ZEITLIN: Über die Speicherung des *Virus fixe* im Gehirn immunisierter Kaninchen. *Z. Immunforsch.* **62**, 233—237 (1929).
- — Über Ablagerung des *Virus fixe* im Gehirn immunisierter Kaninchen. *Ž. eksper. Biol. i Med.* (russ.) **12**, Nr 32 (1929). Ref. *Zbl. Bakter.* **99**, 105 (1930).

- ITABASHI, K.: Studies on the intraplantar inoculation of rabic virus. I. Experiments with virus fixe. *J. jap. Soc. vet. Sci.* **8**, 238—251 (1929). *Ref. Zbl. Bakter.* **99**, 486 (1930).  
 — Studies on the intraplantar inoculation of rabic virus. II. Experiments with virus fixe. *J. jap. Soc. vet. Sci.* **10**, 232—245 (1931). *Ref. Zbl. Bakter.* **108**, 101 (1932).
- IWANOW, L.: Die Lyssa unter besonderer Berücksichtigung ihrer Ausbreitung und Bekämpfung in Bulgarien. *Diss. Leipzig* 1935. *Ref. Zbl. Hyg.* **35**, 704 (1936).
- IYENGAR, K. R. K. and W. A. BEER: Studies in the value of etherized sheep vaccine in the prophylactic treatment of rabies. *Indian. J. med. Res.* **18**, 1 (1930). *Ref. Zbl. Bakter.* **101**, 344 (1931).
- JAKUSCHKIN, L. W.: Impfungen gegen Tollwut nach der Methode UMENO-DOI. *Tierärztl. Rdsch.* **1931**, 446—447.
- JEZIC, J. et E. KODENJA: Essais d'immunoprophylaxie de la rage des chiens en Yougoslavie. Note préliminaire. *Off. internat. Epizoot.* **10**, 337—340 (1935). *Ref. Zbl. Bakter.* **120**, 295 (1936).
- JONNESCO, D.: Recherches sur la rage. *Habil.schr. Bukarest* 1927.  
 — Le virus rabique fixe pour le chien. *C. r. Soc. Biol. Paris* **104**, 717—719 (1930).  
 — Vaccination préventive antirabique des chiens au moyen du virus fixe pour le chien. *C. r. Soc. Biol. Paris* **104**, 719—720 (1930).  
 — Recherches sur la réversibilité du virus rabique fixe. *Ann. Inst. Pasteur* **48**, 735—743 (1932).  
 — Recherches sur la vaccination préventive des chiens avec le virus rabique fixe-chien. *Ann. Inst. Pasteur* **49**, 332—342 (1932).  
 — Recherches sur un virus rabique de rue à virulence renforcée. *Ann. Inst. Pasteur* **49**, 435—444 (1932).  
 — Le sort du virus rabique fixe dans le cerveau des chiens immunisés. *C. r. Soc. Biol. Paris* **113**, 1249 (1933).  
 — Diagnostic de la rage au moyen de l'inoculation intracaudale chez la souris. *C. r. Soc. Biol. Paris* **116**, 545 (1934).  
 — Recherches sur l'immunité naturelle du chien contre la rage et sur les neurotoxines. *Ann. Inst. Pasteur* **53**, 664—680 (1934).  
 — Résistance à la rage des animaux sensibilisés par le sérum neurotoxique. *C. r. Soc. Biol. Paris* **118**, 1657 (1935).  
 — Contribution à l'étude de l'immunité naturelle du chien contre la rage. *C. r. Soc. Biol. Paris* **121**, 1203 (1936).  
 — et V. TEODOSIO: Passage du virus rabique dans les glandes sous-maxillaires chez le chien. *C. r. Soc. Biol. Paris* **100**, 897—898 (1929).  
 — et V. VALTER: Recherches expérimentales sur la splénectomie dans la rage. *C. r. Soc. Biol. Paris* **100**, 899—900 (1929).
- JOWELEW, B. M.: Über einige Behandlungen der Impfung mit Tollwut aus dem Blute. *Z. exper. Med.* **74**, 217—223 (1930).
- KAKTINE, A.: Über einige biologische Eigenschaften des in Riga verwandten Virus fixe. *I. Mitt. Z. Immun.forsch.* **72**, 457—461 (1931).  
 — Traitement antirabique réitéré et réactions locales. *C. r. Soc. Biol. Paris* **108**, 735—737 (1931).
- KANAZAWA: Sur la culture in vitro du virus de la rage. *Jap. J. of exper. Med.* **14**, 519—522 (1936). *Ref. Zbl. Hyg.* **38**, 716 (1937).
- KARMANN, P.: Zur Frage der Schutzimpfung der Hunde gegen Tollwut. *Dtsch. tierärztl. Wschr.* **1928 I**, 817—823.
- KELSER, R. A.: Chloroform treated rabies vaccine. *J. amer. vet. med. Assoc.* **77** (N. s. **30**), 595—603 (1930). *Ref. Zbl. Bakter.* **103**, 436 (1931).
- KERBLER, F.: Über die Gewinnung von Virus fixe aus Schafen. *Zbl. Bakter. I Orig.* **119**, 427—430 (1931).  
 — Über den Nachweis von Lyssavirus in der Cerebrospinalflüssigkeit. *Z. Hyg.* **115**, 235—240 (1933).
- KILHAM, B. J.: Rabies control in Michigan. *J. amer. vet. med. Assoc.* **74**, 183—190 (1929). *Ref. Zbl. Bakter.* **95**, 153 (1929).
- KNUTTI, R. E.: Acute ascending paralysis and myelitis due to the virus of rabies. *J. amer. med. Assoc.* **93**, 754—758 (1929). *Ref. Zbl. Bakter.* **97**, 65 (1930).

- KNUTTI, R. E.: Paralyse ascendante aigue avec Myelite, due au virus rabique. J. amer. med. Assoc., 7. Sept. 1929.
- KOCH, J.: Kann die Differentialdiagnose, ob der Tod eines während oder nach der PASTEURSchen Schutzimpfung gestorbenen Patienten durch das StraBen- oder Passagevirus verursacht wurde, durch den Tierversuch gestellt werden? Ein Beitrag zur Klinik und Pathologie der paralytischen und atypischen Lyssa humana. Zbl. Bakter. I Orig. **113**, 376—392 (1929).
- KOLDAJEW, B. u. N. PIKUL: Über den Einfluß der H-Ionenkonzentration auf das Virus fixe der Tollwut. Zbl. Bakter. I Orig. **131**, 6—9 (1934).
- KONDO, S.: L'utilisation éventuelle de la vaccination antirabique par les virus atténués et les virus tués. Bull. Off. internat. Epizoot. **5**, 131—190 (1931). Ref. Zbl. Bakter. **105**, 102 (1932).
- and K. OBANA: Studies of the complement fixation reaction in rabies. J. jap. Soc. vet. Sci. **1929**, 252—257. Ref. Zbl. Bakter. **98**, 341 (1930).
- KONIEFF, D. et S. RAMSINE: Essais sur la vaccination contre la rage par le formol-vaccin. C. r. Soc. Biol. Paris **99**, 1259—1261 (1928).
- KOPCZIOWSKA, L.: Septinévrite à virus rabique fixe «ramené en arrière». C. r. Soc. Biol. Paris **119**, 143 (1935).
- Sur le virus rabique fixe pasteurien «ramené en arrière». C. r. Soc. Biol. Paris **119**, 405 (1935).
- KRAUS, R. und A. DURAN: Die bei Rindern und Pferden in Südamerika auftretenden Wutepidemien. Rev. Inst. bacter. Chile **3**, 1, 18—38 (1932). Ref. Zbl. Bakter. **107**, 388 (1932).
- — Über die in Südamerika vorkommenden Epidemien der Hundswut bei Rindern und Pferden (Mauleseln). Z. Immun.forsch. **74**, 182—199 (1932).
- — Nachtrag zur Arbeit über die in Südamerika vorkommenden Epidemien der Hundswut bei Rindern und Pferden. Z. Immun.forsch. **75**, 363—366 (1932).
- — Über Varietäten der Lyssa. Über eine besondere Form der Hundswut usw. II. Mitt. Z. Immun.forsch. **76**, 285—296 (1932).
- KRITSCHESKY, N. L.: Die experimentelle Begründung der Berliner Methode der anti-rabischen Impfungen. Z. Immun.forsch. **60**, 337—345 (1929).
- KROLL: Lyssa. Handbuch der Neurologie von BUMKE und FÖRSTER, Bd. 13, S. 63—88. Berlin: Julius Springer 1936.
- LEGER, A.: A propos de la rage en A. O. F. Bull. Soc. Path. exot. Paris **22**, 907 (1929). Ref. Zbl. Bakter. **99**, 485 (1930).
- LEGEZYNSKI, St. et S. MARKOWSKI: Recherches expérimentales sur la vaccination anti-rabique curative des chiens. C. r. Soc. Biol. Paris **99**, 916 (1928).
- — Recherches expérimentales sur les porteurs éventuels de germes rabiques. C. r. Soc. Biol. Paris **99**, 917 (1928).
- — Recherches expérimentales sur la vaccination antirabique chez le chien. C. r. Soc. Biol. Paris **104**, 312—313 (1930).
- et B. WEISSBROD: Recherches expérimentales sur l'immunisation non spécifique contre la rage. C. r. Soc. Biol. Paris **104**, 918—919 (1930).
- LENTZE, F. A.: Bericht über die Tätigkeit der Wutschutzabteilung Breslau vom 1. April 1927 bis 31. März 1928. Veröff. Med.verw. **31**, 469—500 (1929).
- Bißverletzung durch tollwütigen Dachs. Münch. med. Wschr. **1931 II**, 1218.
- Bericht über die Tätigkeit der Wutschutzabteilung Breslau vom 1. April 1929 bis 31. März 1930. Veröff. Med.verw. **35**, 47—55 (1931).
- Bericht über die Tätigkeit der Wutschutzabteilung Breslau vom 1. April 1930 bis 31. März 1931. Veröff. Med.verw. **37**, 551—564 (1932).
- Die gerichtsarztliche Bedeutung der Tollwut. Veröff. Med.verw. **41**, 721—772 (1934).
- LEONARDI, A.: Osservazioni e considerazioni sulla diagnostica della rabbia. Profilassi **7**, 245—247 (1934). Ref. Zbl. Hyg. **33**, 443 (1935).
- LÉPINE, P.: Methode de coloration histologique du nevraxe pour l'étude cytologique de la rage et des maladies à virus. C. r. Soc. Biol. Paris **119**, 804 (1935).
- Action comparée de l'immersion en glycérine et de la congélation sur la conservation de la virulence des moelles rabiques. C. r. Acad. Sci. Paris **201**, 172—174 (1935).
- et CRUVEILHIER: Action de la dessiccation sur la neuroprobasie du virus rabique. C. r. Soc. Biol. Paris **119**, 1338 (1935).



- LÉPINE, P. et CRUVEILLIER: Cinquante années de vaccinations antirabiques à l'institut Pasteur. Ann. Inst. Pasteur 8, Erg.-Bd., 18—32 (1935).
- — et V. SAUTTER: Recherches sur la virulence des moelles rabiques en relation avec l'état actuel du virus fixe de l'Institut Pasteur. Ann. Inst. Pasteur 8, Erg.-Bd., 127—150 (1935).
- et SAUTTER: Sur les lésions spécifiques des neurones dans la rage à virus fixe. C. r. Soc. Biol. Paris 119, 805 (1935).
- — Aptitude négrienne du virus fixe de Sassari. C. r. Soc. Biol. Paris 122, 542 (1936).
- LEVADITI: Recherches sur la morphologie du virus rabique. C. r. Soc. Biol. Paris 110, 771 (1932).
- P. LÉPINE et R. SCHOEN: Mutation brusque du virus rabique des rues en une variété particulière de virus fixe. C. r. Soc. Biol. Paris 101, 1050—1057 (1929).
- et MEZGER: Structure polykystique du parasite de la rage. C. r. Soc. Biol. Paris 112, 440 (1933).
- et V. SANCHIS-BAYARRI: Essai de vaccination au moyen du neurovaccin traité par l'éther, l'acide phénique et le formol. C. r. Soc. Biol. Paris 98, 829—831 (1928).
- et SCHOEN: Formations oxyphiles ressemblant au corps de Negri dans l'épithélium cornéen des animaux rabiques. Presse méd. 1933, 1693—1694.
- — Présence de formations oxyphiles ressemblant aux corps de Negri, dans l'épithélium cornéen des lapins rabiques. C. r. Soc. Biol. Paris 114, 501 (1933).
- — Les corps de Negri dans le cytoplasme des épithéliums de la cornée. Ann. Inst. Pasteur, 8, Erg.-Bd., 69—96 (1935).
- — Les corpuscules oxyphiles cornée en rapport avec les diverses souches de virus rabique des rues. C. r. Soc. Biol. Paris 119, 463 (1935).
- — Le potentiel négrienne des virus rabiques fixes. C. r. Soc. Biol. Paris 119, 811 (1935).
- — Négrigénèse et régénérescence épithéliale. C. r. Soc. Biol. Paris 121, 716 (1936).
- — Virus rabique et cellules néoplasiques. C. r. Acad. Sci. Paris 202, 702—704 (1936). Ref. Zbl. Bakter. 123, 196 (1936).
- — et J. LEVADITI: Cycle évolutif du virus rabique. C. r. Soc. Biol. Paris 115, 1502 (1934).
- — — Les corpuscules oxyphiles inclus dans les épithéliums cornées chez les animaux rabiques. C. r. Soc. Biol. Paris 117, 586 (1934).
- — — Evolution du virus rabique des rues dans les éléments épithéliaux dérivés de l'ectoderme et de l'endoderme. C. r. Soc. Biol. Paris 117, 767 (1934). — Presse méd. 1934, 1944.
- — et MEZGER: L'irréversibilité de la mutation du virus rabique des rues en virus fixe. Presse méd. 1932, 891.
- — — Étude morphologique du virus rabique. Presse méd. 1932, 957.
- — — L'irréversibilité de la mutation du virus rabique des rues en virus fixe. C. r. Soc. Biol. Paris 110, 274 (1932).
- — — Morphologie du virus rabique. C. r. Soc. Biol. Paris 110, 1215 (1932).
- LIVON, JEAN: Résultats des vaccinations antirabiques à Marseille. Ann. Inst. Pasteur, Erg.-Bd. 8, 195—199 (1935).
- et L. PLACIDI: A propos d'un cas mortel de rage. C. r. Soc. Biol. Paris 102, 1045—1046 (1929).
- LÖFFLER, E. u. F. SCHWEINBURG: Über Virus-fixe-Infektion bei sensibilisierten Tieren. Zbl. Bakter. I Orig. 115, 314—318 (1930).
- — Zur Theorie der Immunität bei Lyssa. Virchows Arch. 279, 181—192 (1931) und 283, 540 (1932).
- — Rabicides Serum im Tierversuch. Wien. klin. Wschr. 1932 I, 813—814.
- — Beitrag zur Theorie der Immunität der Tollwut. Zbl. Bakter. I Orig. 130, 329—334 (1933).
- LÖTTE, J. v.: Über einen Fall von rückfallender Tollwut (Lyssa recurrens) bei Kaninchen. Zbl. Bakter. I Orig. 120, 86—89 (1931).
- LOMAKIN, J.: Zur Frage der Komplikationen nach Tollwutschutzimpfungen. Sibir. med. J. 1929, Nr 6/7. Ref. Zbl. Bakter. 97, 391 (1930).
- Über Ansteckung durch Speichel wutkranker Tiere. Vrač. Gaz. (russ.) 1934, Nr 5. Ref. Zbl. Bakter. 116, 291 (1935).
- LUMBAU, S.: Istituto antirabbico di Sassari: Relazione 1926—1930. Sassari 1931.

- MANOUELIAN, Y.: Neurones virulentes et infection de la salive au cours de la rage. C. r. Soc. Biol. Paris **119**, 256 (1935).
- Altérations massives du réseau neurofibrillaire dans la rage. Dégénérescence neurohyaline des cellules nerveuses des ganglions cérébro-spinaux. C. r. Soc. Biol. Paris **119**, 1021 (1935).
- Rage, maladie de Borna et neurones périphériques. C. r. Acad. Sci. Paris **200**, 862—863 (1935).
- Le mécanisme de l'infection de la salive au cours de la rage. Ann. Inst. Pasteur, Erg.-Bd. 8 (Wut-Erinnerungs-) Bd., 97—107 (1935).
- et J. VIALA: Cellules nerveuses et virulence du pneumogastrique dans la rage canine. C. r. Acad. Sci. Paris **187**, 686—687 (1928).
- — La moelle epinière, le bulbe, la protubérance et le parasite de la rage. C. r. Acad. Sci. Paris **187**, 1168—1170 (1928).
- MARIE, A. C.: Virus rabique et encre de chine. C. r. Soc. Biol. Paris **101**, 6—7 (1929).
- Sensibilité du cobaye au virus rabique. C. r. Soc. Biol. Paris **103**, 868—869 (1930).
- De quelques propriétés biologiques du liquide céphalo-rachidien. Ann. Inst. Pasteur **49**, 429—434 (1932).
- De l'infection rabique par la voie péritonéale. C. r. Soc. Biol. Paris **111**, 869 (1932).
- De l'infection rabique par la voie péritonéale. Ann. Inst. Pasteur **52**, 141—145 (1934).
- et S. MUTERMILCH: Nouveaux essais de vaccination contre la rage. C. r. Soc. Biol. Paris **98**, 1314—1315 (1928).
- — Note sur la virulence des moelles rabiques. C. r. Soc. Biol. Paris **99**, 138—140 (1928).
- P. REMPLINGER et H. VALLÉE: Rapports à la conférence Internationale de la rage, du 25 au 29 Avril 1927, publiés par l'Organisation d'Hygiène de la Société des Nations. Ann. Inst. Pasteur **1928**, Suppl., 12—165.
- et ACH. URBAIN: La réaction de fixation dans la rage. C. r. Soc. Biol. Paris **101**, 561—563 (1929).
- — Sur la filtrabilité du virus rabique (Virus fixe). C. r. Soc. Biol. Paris **103**, 866—868 (1930).
- — Pouvoir antirabique du salicylate de soude. C. r. Soc. Biol. Paris **104**, 1206—1208 (1930).
- — Virus rabique fixe et virulence du sang. C. r. Soc. Biol. Paris **106**, 166—168 (1931).
- MARINESCO, G. et ST. DRAGANESCO: Étude anatomoclinique et expérimentale d'un cas d'encéphalomyélite rabique survenue au cours d'un traitement pasteurien. Presse méd. **1934**, 1343.
- — Recherches anatomocliniques et expérimentales sur un cas d'encéphalomyélite rabique survenue au cours d'un traitement pasteurien. Ann. Inst. Pasteur **54**, 299—324 (1935).
- MARKOWSKI, S. et ST. LEGEZYNSKI: Recherches expérimentales sur la vaccination anti-rabique curative des chiens. C. r. Soc. Biol. Paris **100**, 289—290 (1928).
- — Sur un cas de paralysie postvaccinale chez un chien. C. r. Soc. Biol. Paris **100**, 291—292 (1928).
- MARMIER, L.: L'Institut Pasteur de Lille 1923—1935. Lille: Sautai 1937.
- MARQUES DOS SANTOS: La vaccination anti-rabique des chiens au Portugal. C. r. Soc. Biol. Paris **101**, 390—391 (1929).
- MARTIN, R.: Phénomènes d'épilepsie parasitaire du cobaye provoqués par *Gyropus gracilis*. C. r. Soc. Biol. Paris **120**, 401 (1935).
- MASSIAS, CH.: Rage suraiguë non traitée préventivement. Étude cytologique du sang. C. r. Soc. Biol. Paris **99**, 319—320 (1928).
- MATILLA, V.: A proposito de algunos casos de rabia humana. Riv. San. e Hig. publ. **1933**, 166—175. Ref. Zbl. Bakter. **113**, 148 (1934).
- MATSUDA, S.: The contribution on the knowledge of the experimental rabies I. Orient. J. Dis. infants. **16**, 1—4 (1934). Ref. Zbl. Hyg. **33**, 443 (1935).
- MATTELET, G.: Contribution à l'étude de la répartition des foyers de rage canine au Congo belge. Ann. Soc. belge Méd. trop. **15**, 221—223 (1935).
- MCCARRISON, Sir R., G. SANKARAN and W. A. BEER: Electrophoresis experiments with the virus of rabies. Indian J. med. Res. **21**, 917—934 (1934). Ref. Zbl. Bakter. **116**, 292 (1935).

- McCoy, G. W.: Antirabic vaccine paralysis. Consideration of various vaccines. Publ. Health Rep. **1930**, 1888. Ref. Zbl. Bakter. **101**, 346 (1931).
- McKENDRICK, A. G.: Revue analytique des rapports des instituts Pasteur sur les résultats de la vaccination antirabique. Société des Nations. Organisation d'Hygiène. Série de Publications de la Société des Nations. III. Hygiène. 1930. III. 2. 157.
- Seconde revue analytique des rapports des Instituts Pasteur sur les résultats de la vaccination antirabique. Bull. trimestriel, Org. Hyg. Soc. Nations Genf **1**, 117—150 (1932).
- Troisième revue analytique des rapports des Instituts Pasteur sur les résultats de la vaccination antirabique. Bull. trimestriel Org. Hyg. Soc. Nations Genf **1**, 746—777 (1932).
- Quatrième revue analytique des rapports des Instituts Pasteur sur les résultats de la vaccination antirabique. Bull. trimestriel Org. Hyg. Soc. Nations Genf **2**, 591—642 (1933).
- Cinquième revue analytique des rapports des Instituts Pasteur sur les résultats de la vaccination antirabique. Bull. trimestriel Org. Hyg. Soc. Nations Genf **3**, 646—689 (1934).
- Sixième revue analytique des rapports des Instituts Pasteur sur les résultats de la vaccination antirabique. Bull. trimestriel Org. Hyg. Soc. Nations Genf **4**, 777—814 (1935).
- MEISSNER, G.: Bericht über die Tätigkeit der Wutschutzabteilung Breslau vom 1. April 1933 bis 31. März 1934. Veröff. Med.verw. **44**, 1111.
- MESCHKOFF u. POPOWA: Experimentelle Begründung kleiner Dosen der Vaccine nach FERMI bei Impfungen gegen Tollwut. Z. Mikrobiol. **1936**, 332—339. Ref. Zbl. Hyg. **37**, 513 (1936).
- METIVIER, H. V. M. (Trinidad): Paralytic rabies in livestock. J. comp. Path. a. Ther. **48**, 245—260 (1935). Ref. Zbl. Bakter. **122**, 291 (1936).
- MEZGER, J.-G.: La conservation du virus rabique dans le cerveau de la tortue. C. r. Soc. Biol. Paris **110**, 1292 (1932).
- MICHALOW, B. N.: Pathologisch-histologische Veränderungen im Ganglion n. vagi, im Ganglion cervicale supr. sympathici usw. Z. Inf.krkh. Haustiere **39**, 272—306 (1931).
- MIESSNER, H. u. G. BAARS: Entgegnung zu dem Artikel von Dr. OTTO HERRMANN „Über einmalige obligatorische Schutzimpfung der Hunde gegen Tollwut“. Zbl. Bakter. I Orig. **108**, 433—437 (1928).
- MILLISCHER, P. et A.: Expertise du virus rabique fixe utilisé à Beyrouth. Bull. Soc. Path. exot. Paris **29**, 626—632 (1936). Ref. Zbl. Bakter. **124**, 149 (1937).
- et MARTEAU: Observations sur la congélation des moëlles rabiques. C. r. Soc. Biol. Paris **122**, 727—728 (1936).
- MINERVIN u. RAPOPORT: Die Mikroorganismen der Mundhöhle tollwutkranker Hunde als Allophore des Tollwutvirus. Z. Mikrobiol. **17**, 399 (1936). Ref. Zbl. Hyg. **38**, 715 (1937).
- MIROLJUBOWA, E.: Die Anwendung von kombinierten Methoden der Tollwutbehandlung nach schweren Bissen. Z. Epidemiol. i Mikrobiol. **1932**, Nr 9/10. Ref. Zbl. Bakter. **112**, 436 (1934).
- MOACYR ALVES DE SOUZA: A Raiva no Estado do R. Grande do Sul. Rev. Zootechn. y Vet. **1927**, No 3. Zit. nach REMLINGER.
- MOOSER, H.: Über den Einfluß der Wutinfektion auf die Gehirnspirochäten-Rekurrens immuner Ratten. Arch. Schiffs- u. Tropenhyg. **33**, 83—92 (1929). Ref. Zbl. Bakter. **94**, 466 (1929).
- MORITZ: Beitrag zur Behandlung der HEINE MEDINSCHEN Krankheit mit Impfungen gegen Lyssa. Orvosképzés (ung.) **24**, 129—133 (1934). Ref. Zbl. Hyg. **34**, 119 (1935).
- MOTTAH, S. G. and M. S. SAHIB: Sur 21 cas de paralysie rabique. Office internat. Hyg. publ. **23**, 2007 (1931).
- MURATOWA, A. P.: Über die Morphologie des Lyssavirus. Zbl. Bakter. I Orig. **132**, 65—77 (1934).
- MURGIA, A. e E. FOIS: L'enzimoreazione come diagnosi precoce della rabbia. Policlinico, sez. prat. **38**, 1085 (1931). Ref. Zbl. Bakter. **104**, 152 (1931).
- MULAS: Valeur comparée de la méthode de FERMI et des autres vaccins phéniqués pour la vaccination antirabique usw. Rev. d'Hyg. **58**, 419—426 (1936). Ref. Zbl. Hyg. **37**, 695 (1936).

- NATSCHIEFF, B.: Das weiße Blutbild im Sinne von SCHILLING bei der Tollwut des Hundes. Wien. tierärztl. Mschr. **20**, 105—111 (1933).
- NEER, L. C.: Rabies control in Ohio. J. amer. vet. med. Assoc. **73** (N. S. **31**), 708—709 (1931). Ref. Zbl. Bakter. **106**, 107 (1932).
- NEITZ, W. O. and J. P. MARAIS: Rabies as it occurs in the Union of South Africa. 18. Rep. Dir. vet. Serv. Onderstepoort **1932 I**, 71—98. Ref. Zbl. Bakter. **110**, 342 (1933).
- and A. D. THOMAS: Rabies in South Africa. Occurrence and distribution of cases during 1932. Onderstep. J. vet. Sci. **1**, 51—56 (1933). Ref. Zbl. Bakter. **112**, 435 (1934).
- — Rabies in South Africa. Onderstep. J. vet. Sci. **3**, 335—343 (1934). Ref. Zbl. Hyg. **35**, 220 (1936).
- NEUHÄUSER: Beitrag zur Tollwutuntersuchung. Berl. tierärztl. Wschr. **1934 I**, 421—422.
- NICOLAU, S.: La vitesse de dispersion du virus rabique des rues dans les nerfs périphériques des lapins infectés par voie sous-dure-mérienne. C. r. Soc. Biol. Paris **99**, 677—679 (1928).
- et O. BAFFET: La coloration de Lépine dans la recherche des corps de NÈGRI. C. r. Soc. Biol. Paris **120**, 319 (1935).
- BALMUS et KOPCZIOWSKA: Inclusions cytoplasmiques simulant les corps de NÈGRI, dans le cerveau de la souris normale. Presse méd. **1933**, 1086.
- et L. BALOZET: Essai de réstauration du virus rabique fixe par passages intracérébraux sur le chien. C. r. Acad. Sci. Paris **194**, 1706—1708 (1932).
- L. CRUVEILHIER et L. KOPCZIOWSKA: Modifications histologiques provoquées par la vaccination antirabique dans le système nerveux des lapins. C. r. Soc. Biol. Paris **108**, 871—875 (1931).
- — — Interprétation des modifications histologiques provoquées par la vaccination antirabique dans le système nerveux des lapins. Presse méd. **1931**, 1834—1835. — C. r. Soc. Biol. Paris **108**, 937—940 (1931).
- — — Influence de la vaccination antirabique sur l'élaboration des hémolysines dans l'organisme du lapin. C. r. Soc. Biol. Paris **110**, 533 (1932).
- et L. KOPCZIOWSKA: Identification d'un virus prétendu herpétique en réalité rabique, par des expériences d'immunité croisée avec la rage. Immunisation antirabique cutanée à l'aide d'injections intradermiques répétées de virus formolé. C. r. Soc. Biol. Paris **101**, 655—657 (1929).
- — Essais de réactivation à l'aide de la glycérine ou de la cataphorese du virus rabique dans le cerveau de certains lapins morts de „neuroinfection autosterilisée“. C. r. Soc. Biol. Paris **104**, 1139—1142 (1930).
- — Virus rabique et cataphorese. C. r. Soc. Biol. Paris **101**, 1142—1143 (1929).
- — Le virus fixe existe-t-il dans le névraxe des lapins qui subissent la vaccination antirabique. C. r. Soc. Biol. Paris **110**, 348 (1932).
- — Zone élective pour les corps de NÈGRI chez les lapins morts de rage expérimentale à virus fixe. C. r. Acad. Sci. Paris **194**, 1865—1867 (1932).
- — Rage du lapin, à virus fixe, et corps de NÈGRI, dénombrement comparatif des inclusions dans la corne d'Ammon et dans la zone élective. Presse méd. **1933**, 318.
- — Rage du lapin, à virus fixe, et corps de NÈGRI. C. r. Soc. Biol. Paris **112**, 445 (1933).
- — Étude de la dispersion, dans le système nerveux du lapin, du virus rabique des rues, inoculé dans un nerf périphérique. Presse méd. **1934**, 76. — C. r. Soc. Biol. Paris **115**, 262—264 (1934).
- — Étude sur la morphogénèse des corps de NÈGRI. Ann. Inst. Pasteur **53**, 418—437 (1934).
- — Sur la transformation du virus rabique fixe en virus des rues. C. r. Acad. Sci. Paris **198**, 622—624 (1934). — Presse méd. **1935**, 807—808.
- — Essais de transformation du virus rabique fixe en virus des rues. Ann. Inst. Pasteur, Erg.-Bd. **8**, 108—126 (1935).
- — Passage en série, de nerf à nerf, chez le lapin, du virus rabique fixe; récupération de la «negrigenèse». C. r. Soc. Biol. Paris **122**, 280 (1936).
- — Sur les manifestations d'un ultravirus «saprophyte» dans l'organisme du chien. Ann. Inst. Pasteur **57**, 244—253 (1936).
- C. MATHIS et V. CONSTANTINESCO: Sur un virus de l'Oulou-Fato (maladie du chien fou) isolé chez l'homme. Bull. Soc. Path. exot. Paris **24**, 931 (1931). Ref. Zbl. Bakter. **107**, 389 (1932).

- NICOLAU, S., C. MATHIS et V. CONSTANTINESCO: Sur la transformation en virus fixe d'une souche particuliere de virus rabique des rues. C. r. Soc. Biol. Paris **110**, 433 (1932).
- — — La rage autochtone (maladie du chien fou) en afrique occidentale française. (Étude critique et expérimentale.) Ann. Inst. Pasteur **50**, 778—839 (1933).
- et V. SERBANESCU: Septinévrite expérimentale à virus rabique fixe dans l'organisme du lapin. C. r. Soc. Biol. Paris **99**, 294—297 (1928).
- J. VIALA et L. KOPCZOWSKA: Peut-on mettre en évidence le virus rabique fixe dans le système nerveux des animaux vaccinés à l'aide de la méthode pasteurienne? C. r. Soc. Biol. Paris **104**, 1134—1136 (1930).
- NICOLIČ, M.: Die rabische Thermoreaktion. Glasnik Centr. hig. zavoda **11**, H. 1/3 (1931). Ref. Zbl. Bakter. **107**, 390 (1932).
- Viperngift und Wutfeigung. Vet. Arch. **4**, 467 (1934). Ref. Zbl. Bakter. **117**, 340 (1935).
- Behandlung der Epilepsie mit antirabischen Vaccinen. Münch. med. Wschr. **1935 II**, 1493—1494.
- Über die Resultate der Dezentralisation der Tollwutbekämpfung in Jugoslavien. Vet. Arch. **5**, 247—320 (1935). Ref. Zbl. Bakter. **120**, 295 (1936).
- Über den subcutanen Weg der experimentellen rabischen Infektion. Vet. Arch. **5**, 576 (1935). Ref. Zbl. Bakter. **121**, 244 (1936).
- NOVI, J.: L'Istituto antirabbico di Bologna dal II<sup>e</sup> semestre 1919 a tutto il 1930. Bologna: Azzogendi 1931.
- OESTERREICH: Wutkrankheit (Lyssa). Wien. tierärztl. Mschr. **1928**, 15, 141.
- OKUWADA, M.: Comparative experimental study of various methods used for antirabic preventive treatment. Kitasato Arch. of exper. Med. **10**, 279—297 (1933). Ref. Zbl. Bakter. **113**, 150 (1934).
- OLESEN, R.: Control of rabies in New-York city. Publ. Health Rep. **1935**, 1087—1106. Ref. Zbl. Bakter. **122**, 295 (1936).
- OLMER, D., J. LIVON et M. AUDIER: De l'action du vaccin antirabique dans le traitement des manifestations douloureuses des artérites. Presse méd. **1936**, 790. Ref. Zbl. Bakter. **123**, 198 (1936).
- PALAWANDOW, H. B.: Über dreijährige Erfahrungen bei Anwendung karbolisierter antirabischer Vaccine nach FERMI an den Pasteurfilialen des Staatl. Bakteriologischen Instituts zu Odessa. Seuchenbekämpfg **7**, 230—236 (1930).
- Haidar u. A. J. SEREBRENNAJA: Über die Anwesenheit des Tollwutvirus im menschlichen Speichel. Z. Immun.forsch. **66**, 519—528 (1930).
- — — Zur Frage der Virulenz des Speichels von an Tollwut erkrankten Menschen. Z. Immun.forsch. **68**, 236—242 (1930).
- — — Beitrag zum Vergleich biologischer Eigenschaften der Stämme des Virus fixe Sassari mit dem Odessaer Virus fixe. Z. Immun.forsch. **69**, 267—276 (1930).
- — — Vergleichende experimentelle Untersuchungen über die Methoden von FERMI und PHILIPPS. Z. Immun.forsch. **78**, 217—230 (1933).
- — — Über einige Eigentümlichkeiten der im Odessaer Bakteriologischen Institute isolierten Straßenvira. Z. Immun.forsch. **78**, 230—238 (1933).
- — — u. E. M. PUGATSCH: Über das Vorkommen und die Eigentümlichkeiten der NEGRI-Körper bei Virus fixe. Z. Hyg. **116**, 433—438 (1934).
- u. A. J. SEREBRENNAJA: Über das Wutvirus im menschlichen Speichel. III. Mitt. Z. Immun.forsch. **71**, 350—351 (1931).
- — Über den Befund von Wutvirus im Zentralnervensystem bei Tieren während verschiedener Incubationsstadien bei subduraler Infizierung. Z. Immun.forsch. **71**, 352 bis 358 (1931).
- et WEINBERG: Des propriétés biologiques du virus fixe d'Odessa. Le médecine prophylactique, p. 40. 1926.
- PARADA, M. A.: Wutschutzlymphe. Bol. Inst. Hig. Dep. Salubrid. Publ. Mexico, N. F. **2**, 14—15 (1932). Ref. Zbl. Bakter. **113**, 151 (1934).
- PAWAN, J. L.: The Transmission of paralytic rabies in Trinidad by the vampire bat (*Desmodus rotundus murinus* Wagner, 1840). Ann. trop. Med. **30**, 101—129 (1936). Ref. Zbl. Bakter. **126**, 4 (1937).
- PEREIRA DA SILVA: Substances rabcides dans le sang des individus traités par le virus rabique fixe étherisé. Arqu. Inst. Camara. Pestana (port.) **6**, 42 (1928). Ref. Zbl. Bakter. **96**, 58 (1929).

- PEREIRA DA SILVA: Sur la pathogénie de la rage. A propos de six cas de morsures graves par un loup enragé. *Arqu. Inst. Camara Pestana (port.)* **6**, 51—71 (1930). *Ref. Zbl. Bakter.* **105**, 99 (1932).
- Substances rabcides dans le sang des individus vaccinés au virus fixe pheniqué mort. *Arqu. Inst. Camara Pestana (port.)* **6**, 138—166 (1930). *Ref. Zbl. Bakter* **105**, 103 (1932).
- Le traitement antirabique à l'institut Camara Pestana 1921—1934. *Arqu. Inst. Camara Pestana (port.)* **7**, 225—234 (1936).
- PETRAGNANI, G.: Metodi rapidi di colorazione dei corpi del NEGRI. *Boll. Ist. sieroter. milan.* **7**, 557 (1928). *Ref. Zbl. Bakter.* **94**, 394 (1929).
- PHISALIX, M.: Indépendance des propriétés antirabiques et antivénimeuses du sang des couleuvres usw. *Bull. Soc. Path. exot. Paris* **20**, 986 (1927). *Ref. Zbl. Bakter.* **93**, 155 (1929).
- Vaccination contre le vénin de vipère et la rage expérimentale par les mélange Virus-vénin avec excès de virus. *C. r. Acad. Sci. Paris* **187**, 1006—1008 (1928).
- Sur quelques propriétés comparées des sérums antirabiques d'animaux vaccinés et celles des sérums antirabiques naturels. *C. r. Acad. Sci. Paris* **188**, 1126—1128 (1929).
- et F. PASTEUR: Action des rayons ultraviolets sur le virus rabique et ses antigènes rabique et vénimeux. *C. r. Acad. Sci. Paris* **188**, 276—278 (1929).
- PLANTUREUX, E.: Modifications du pouvoir pathogène du virus rabique fixe d'Algérie pour la chambre antérieure de l'oeil. *C. r. Soc. Biol. Paris* **98**, 935—936 (1928).
- Immunité antirabique et splénectomie. *C. r. Soc. Biol. Paris* **109**, 632 (1932).
- Avantages de la vaccination antirabique des chiens avant morsure. *Arch. Inst. Pasteur Algérie* **11**, 513—521 (1933). *Ref. Zbl. Hyg.* **31**, 401 (1934).
- Recherches sur le pouvoir pathogène des mélanges de virus rabique fixe et de virus des rues. Variabilité des propriétés des virus fixes. *C. r. Soc. Biol. Paris* **113**, 1141 (1933).
- Sur la vaccination antirabique des chiens avant morsure. *Ann. Inst. Pasteur, Erg.-Bd.* **8**, 176—180 (1935).
- PONOMAREW, A. W.: Der suboccipitale Durchstich als Methode der Impfung des Lyssavirus durch den Subarachnoidalraum. *Z. exper. Med.* **64**, 650—657 (1929).
- et M. N. SOLOVIEFF: Nouveau procédé de la préparation du vaccin antirabique et essai d'application de ce vaccin pour l'obtention d'un sérum antirabique de haute activité. *Ann. Inst. Pasteur* **42**, 1661—1671 (1928).
- PROCA, G., S. BOBES et D. JONNESCO: Sur la sérothérapie préventive de la rage. *C. r. Soc. Biol. Paris* **115**, 1001 (1934).
- — — Inoculation intracaudale du virus rabique et sérothérapie de la rage. *C. r. Soc. Biol. Paris* **115**, 1313 (1934).
- — — Sur quelques essais de sérothérapie locale de la rage. *C. r. Soc. Biol. Paris* **117**, 133 (1934).
- — — Sérovaccination et sérothérapie de la rage chez la souris. *C. r. Soc. Biol. Paris* **118**, 729 (1935).
- et D. JONNESCO: Sur une modification durable du virus rabique de passage. *C. r. Soc. Biol. Paris* **120**, 1274 (1935).
- QUAST, G.: Hyg. Inst. Breslau: Bericht über die Tätigkeit der Wutschutzabteilung für den Zeitraum vom 1. April 1920 bis 31. März 1927. *Veröff. Med.verw.* **28**, 339—360 (1929).
- QUIROGA (Santiago), A. ROTTGARDT y J. ACOSTA: Verwendung der Wutimpfung zur Verhütung des Mal de Cadéras bei Rindern. *Revista med. vet.* **1932**, No 15/19, 3—15. *Ref. Zbl. Hyg.* **31**, 759 (1934).
- RAMNEANTU, P.: Dezentralisation der Wutschutzbehandlung. *Rev. Ştiinţ. med. (rum.)* **23**, 317—335 (1934). *Ref. Zbl. Hyg.* **32**, 536 (1934).
- REICHEL, J. and J. SCHNEIDER: Rabies vaccine protection test. *J. amer. vet. med. Assoc.* **84**, 752—758 (1934). *Ref. Zbl. Hyg.* **32**, 234 (1934). — *Amer. J. publ. Health* **24**, 625—628 (1934). *Ref. Zbl. Hyg.* **32**, 535 (1934).
- REMLINGER, P.: La rage peut-elle prendre place parmi les neuro-infections mortelles auto-stérilisables? *C. r. Soc. Biol. Paris* **99**, 118—120 (1928).
- La vaccination antirabique préventive du chien doit être autorisée en France. *Rev. gén. Méd. vét.* **106**, 526—530 (1930). *Ref. Zbl. Bakter.* **105**, 103 (1932).

- REMLINGER, P. Contribution à l'étude de l'action de la dilution sur le virus rabique. C. r. Soc. Biol. Paris, 11. Juli 1931, 244.
- Les accidents paralytiques du traitement antirabique au cours de ces dernières années. Presse méd. 1932, 1256—1259.
  - L'Oulou-Fato n'est-il qu'une rage atténuée? Bull. Soc. Path. exot. Paris 25, 118 (1932). Ref. Zbl. Bakter. 108, 100 (1932).
  - Vaccination antirabique et biotropisme. Presse méd. 1933, 92—95.
  - Sur le comportement du virus rabique en A.O.F. et en A.E.F. Bull. Soc. Path. exot. Paris 26, 941 (1933). Ref. Zbl. Bakter. 114, 52 (1934).
  - PASTEUR et la rage de laboratoire. Acad. de Méd., 8. Jan. 1935, p. 13.
  - Contribution à l'étude de la rage de laboratoire. Presse méd. 1935, 1772—1775.
  - La rage de laboratoire. Ann. Inst. Pasteur, Erg.-Bd. 8 (Wut-Erinnerungs-) Bd., 35—68 (1935).
  - et J. BAILLY: La vaccination locale dans la rage. Ann. Inst. Pasteur 42, 349—351 (1928).
  - — Le virus fixe ne passe pas dans le système nerveux central au cours du traitement antirabique. Ann. Inst. Pasteur 42, 729—735 (1928).
  - — La vaccination locale dans la rage. Echec de la vaccination intra-cérébrale. Ann. Inst. Pasteur 42, 736—741 (1928).
  - — Est-il possible de déceler, dans un cerveau rabique, l'existence simultanée du virus de rue et du virus fixe? C. r. Soc. Biol. Paris 98, 569 bis 571 (1928).
  - — Echec de la vaccination locale cérébrale dans la rage. C. r. Soc. Biol. Paris 98, 1117—1119 (1928).
  - — La rage du coq. Ann. Inst. Pasteur 43, 153—167 (1929). — Presse méd. 1929, 128.
  - — La vaccination antirabique du chien au Maroc. Rev. gén. Méd. vét. 38, 193—200 (1929). Ref. Zbl. Bakter. 96, 58 (1929) und Presse méd. 1929, 361.
  - — Sur une différence de comportement des Virus rabiques et herpétiques dans l'encéphale du lapin. C. r. Soc. Biol. Paris 101, 773—775 (1929).
  - — Sur le comportement du virus rabique dans l'encéphale de la tortue. C. r. Soc. Biol. Paris 101, 860—863 (1929).
  - — L'évolution du parasite de la rage comporte-t-elle un cycle? Ann. Inst. Pasteur 43, 1396—1407 (1929).
  - — La rage et les neuroinfections mortelles auto-stérilisables. C. r. Soc. Biol. Paris 102, 296—299 (1929).
  - — La rage expérimentale du pigeon. C. r. Soc. Biol. Paris 102, 376—378 (1929).
  - — La rage du pigeon. Ann. Inst. Pasteur 43, 1543—1559 (1929).
  - — Sur le comportement du virus rabique dans l'encéphale du coq. C. r. Soc. Biol. Paris 103, 1165—1166 (1930).
  - — Sur le comportement du virus rabique dans l'encéphale du pigeon. C. r. Soc. Biol. Paris 103, 1167—1168 (1930).
  - — Unicité ou pluralité du virus rabique. Presse méd. 1930, 592.
  - — Substitution du cerveau de chien au cerveau du lapin dans la préparation du vaccin antirabique vétérinaire. C. r. Soc. Biol. Paris 104, 18—19 (1930).
  - — Comportement du virus rabique dans l'encéphale du coq et du pigeon. Ann. Inst. Pasteur 45, 42—53 (1930).
  - — Unicité ou pluralité du virus rabique. Ann. Inst. Pasteur 45, 376—383 (1930).
  - — La grenouille est refractaire à la rage. C. r. Soc. Biol. Paris 105, 189—190 (1930).
  - — Le crapaud (*Bufo mauritanicus*) est refractaire à la rage. C. r. Soc. Biol. Paris 105, 353—355 (1930).
  - — Propriétés neurotoxiques du sérum de Thon (*Oreynnus thynnus*). C. r. Soc. Biol. Paris 105, 516—518 (1930).
  - — Innocuité des répétitions du traitement antirabique chez l'homme. C. r. Soc. Biol. Paris 105, 523—524 (1930).
  - — La vaccination des animaux et du chien en particulier au Maroc en 1929. Rev. gén. Méd. vét. 39, 257—267.
  - — Unicité ou pluralité du virus rabique. Acad. de Méd., 22, April 1930, p. 408.
  - — Présence du virus rabique dans le foie et dans le rein. C. r. Soc. Biol. Paris 106, 201—202 (1931).
  - — Sur l'existence de régions avirulentes dans le système nerveux central des chiens morts de rage. C. r. Soc. Biol. Paris 106, 1201—1203 (1931).

- REMLINGER, P. et J. BAILLY: Présence du virus rabique dans la rate. C. r. Soc. Biol. Paris **106**, 1204—1205 (1931).
- — Identité du Mal de Cadeiras et de la rage. Presse méd. **1931**, 1187.
- — Études sur la rage (Premier memoire). Ann. Inst. Pasteur **47**, 608—659 (1931).
- — Sur la longue persistance (302 jours) du virus rabique dans l'encéphale de la tortue. C. r. Soc. Biol. Paris **108**, 466—468 (1931).
- — Sur les accidents mortels observés chez des cobayes inoculés avec des organes d'animaux morts de rage. C. r. Soc. Biol. Paris **108**, 859—861 (1931).
- — La vaccination antirabique des animaux au Maroc en 1930. Arch. Inst. Pasteur Algérie **1931**, No 2, 333.
- — Identité du Mal de Cadeiras et de la rage. Acad. de Méd., 28. Juli 1931, p. 71.
- — La rage et le virus rabique au Maroc. Bull. Soc. Path. exot. Paris **25**, 289 (1932). Ref. Zbl. Bakter. **108**, 100 (1932).
- — La vaccination antirabique des animaux au Maroc en 1930. Arch. Inst. Pasteur Algérie **9**, 333 (1931). Ref. Zbl. Bakter. **107**, 54 (1932).
- — Contribution à l'étude du virus de la Trinité. Presse méd. **1932**, 303.
- — L'état d'entretien d'un animal est sans influence sur la pathogénie de la rage. C. r. Soc. Biol. Paris **109**, 1074 (1932).
- — Phylaxie et virus rabique. C. r. Soc. Biol. Paris **110**, 159 (1932).
- — Contribution à l'étude du passage du virus rabique dans le lait. C. r. Soc. Biol. Paris **110**, 239 (1932).
- — Sur la longue persistance du virus rabique dans l'encéphale de la tortue d'eau douce. (*Clemmys leprosa*.) C. r. Soc. Biol. Paris **110**, 421 (1932).
- — Etudes sur la rage (deuxième mémoire). Ann. Inst. Pasteur **49**, 665—735 (1932).
- — Le «phénomène de la tortue» ne relève pas d'une maladie inapparente. Maladies inapparentes et virus inapparents. C. r. Soc. Biol. Paris **114**, 1253 (1933).
- — Vaccination préventive du chat contre la rage. Presse méd. **1933**, 1968.
- — Un prétendu médicament chinois contre la rage. Bull. Soc. Path. exot. Paris **26**, 712 (1933).
- — Sur la présence du virus rabique dans le poumon. Presse méd. **1934**, 236.
- — Action de la congélation sur le virus rabique. C. r. Soc. Biol. Paris **116**, 407 (1934).
- — Influence des passages de lapin à lapin sur la sensibilité du virus rabique à la dessiccation et à la glycérine. C. r. Soc. Biol. Paris **118**, 1206 (1935).
- — Influence des passages de lapin à lapin sur la sensibilité du virus rabique à l'éther et à la dilution. C. r. Soc. Biol. Paris **119**, 29 (1935).
- — Virus rabique de passage à propriétés anormales. C. r. Soc. Biol. Paris **119**, 799 (1935).
- — La vaccination antirabique à domicile. Presse méd. **1935**, 1121—1122.
- — Influence des passages de lapin à lapin sur la sensibilité du virus fixe à divers agents d'atténuation. Ann. Inst. Pasteur, Erg.-Bd. **8** (Wut-Erinnerungs-) Bd., 157—175.
- — La décentralisation de la vaccination antirabique. Bull. Acad. Méd. **43**, 579 (1935). Ref. Zbl. Hyg. **35**, 71 (1936).
- — La congélation des moëlles rabiques est-elle applicable à la pratique de la vaccination. C. r. Soc. Biol. Paris **121**, 1614 (1936).
- — Action du ricinoléate de sodium sur les virus de la rage et de la maladie d'AUJESZKY. C. r. Soc. Biol. Paris **122**, 21 (1936).
- — Modifications de la symptomatologie de la rage paralytique déterminées par l'enrobage du virus dans le bicarbonate de soude. C. r. Soc. Biol. Paris **123**, 953—955 (1936).
- — Contribution à l'étude de la vaccination antirabique par les vaccins phéniqués. Presse méd. **1936**, 1100.
- MANOUËLIAN et J. BAILLY: Recherches sur les centres nerveux de la tortue inoculée de virus rabique. C. r. Acad. Sci. Paris **193**, 1122—1124 (1931).
- S. PALMOWITSCH et J. BAILLY: Pluralité des virus rabiques fixes. Nocivité de quelques-uns. Soc. de Biol., 4. Juli 1931. p. 1050.
- — Nouveaux faits démontrant que le virus fixe ne passe pas dans le système nerveux central au cours du traitement antirabique. C. r. Soc. Biol. Paris **107**, 203—204 (1931).
- — La substance nerveuse normale peut-elle rendre les lapins plus sensibles à l'action du virus rabique fixe? C. r. Soc. Biol. Paris **107**, 683—685 (1931).



- REMILINGER, P., S. PALMOWITSCH et J. BAILLY: Action de l'éther sur diverses souches de virus rabiques. C. r. Soc. Biol. Paris **107**, 760—762 (1931).
- — — Pluralité des virus rabiques fixes. C. r. Soc. Biol. Paris **107**, 1050—1052 (1931).
- — — Contribution à l'étude de l'action de la dilution sur le virus rabique. C. r. Soc. Biol. Paris **107**, 1244—1246 (1931).
- REPETTO, R.: A propos de l'existence de la rage au Congo belge. Ann. Soc. belge Méd. trop. **12**, 147—151 (1932).
- RESNIKOW, A. i M. DODINA: Versuche mit Lyssa-Straßenvirus. Vrač. Gaz. (russ.) **1929**, Nr 2. Ref. Zbl. Bakter. **97**, 68 (1930).
- RICE, F. B.: Two human cases of rabies. J. med. Assoc. **91**, 1631—1632 (1928). Ref. Zbl. Bakter. **93**, 485 (1929).
- B. THURMAN and NORMAN BEATTY: The prevalence of rabies in the United States and the world. Amer. J. publ. Health **1928**, 421.
- RODENBECK: Die Tätigkeit der deutschen Wutschutzstationen im Jahre 1932. Reichsgesdh.bl. **1933**, 494—495. Ref. Zbl. Hyg. **30**, 435 (1934).
- ROJAS, L.: Ein Beitrag zur pathologischen Anatomie der Lyssa beim Menschen. Arch. f. Psychiatr. **96**, 1—23 (1932).
- ROMANSKI, N. W.: Sur la composition minérale du système nerveux central chez les lapins dans la rage expérimentale. Ann. Inst. Pasteur, Erg.-Bd. 8 (Wut-Erinnerungs-) Bd., 181—190 (1935).
- ROSENBUSCH: Sur une maladie des bovidés du Paraguay, voisine de la rage paralytique. Acad. de Sci., 19. Nov. 1930.
- RUBINSTEIN, B. G.: Über Komplikationen seitens des Nervensystems bei Tollwutschutzimpfungen. Z. Neur. **145**, 1—16 (1933).
- SABRI, B.: Vergleichende Untersuchungen über verschiedene Immunisierungsverfahren bei Wut. Vet.-med. Diss. Wien 1934. Ref. Zbl. Bakter. **118**, 107 (1935).
- SAIZ, MORENO: Über die Epidemiologie der Wut und die immunisierende Kraft des SEMPLER-Impfstoffes. Rev. Hig. y San. pec. **25**, 335—347 (1935). Ref. Zbl. Hyg. **35**, 69 (1936).
- SANKARAN, G. and W. A. BEER: The effect of exposure of suspensions of rabies-infected brain to radiation from a quartz mercury vapour lamp. Indian J. med. Res. **22**, 581—594 (1935).
- K. R. K. YENGAR and W. A. BEER: A preliminary note on the electrical charge carried by the rabies virus. Indian J. med. Res. **21**, 909—916 (1934). Ref. Zbl. Bakter. **116**, 292 (1935).
- SATO, SH. and T. KODAMA: Purification of fixed rabies virus and vaccinia virus by adsorption on kaolin. Kitasato Arch. of exper. Med. **8**, 287—302 (1931). Ref. Zbl. Bakter. **105**, 100 (1932).
- SCHAFFER, K.: Beitrag zur Pathologie der menschlichen Lyssa. Z. Neur. **136**, 547—558 (1931).
- SCHNEIDER, J. E. and L. SALEM: Rabies virus as affected by certain diluents. J. amer. vet. med. Assoc. **79** (N. s. **32**), 642—644 (1931). Ref. Zbl. Bakter. **108**, 103 (1932).
- SCHOENING, H. W.: Experimental studies with killed canine rabies vaccines. J. amer. vet. med. Assoc. **76** (N. s. **29**), 25—33 (1930). Ref. Zbl. Bakter. **99**, 488 (1930).
- Immunization of dogs against rabies by the one-injection method. Amer. J. publ. Health **1931**, 637. Ref. Zbl. Bakter. **105**, 104 (1932).
- Prophylactic vaccination of dogs against rabies. J. amer. vet. med. Assoc. **78** (N. s. **31**), 703—707 (1931). Ref. Zbl. Bakter. **106**, 106 (1932).
- Can the health officer safely utilise profilactic immunisation as the sole means to control canine rabies? Amer. J. publ. Health **1936**, 265—267. Ref. Zbl. Bakter. **126**, 7 (1937).
- SCHÜKRÜ-AKSEL, IHSAN: Weitere Untersuchungen zur Histopathologie des Gehirns bei der Lyssa. Arch. f. Psychiatr. **104**, 467—472 (1935).
- L'histopathologie, pathogénie et étiologie de la rage. Istanbul 1936.
- SCHWEINBURG, F.: Zur Frage der Virulenz des Virus fixe. Wien. klin. Wschr. **1928 II**, 1149—1151.
- Bericht über die Tätigkeit der bundesstaatlichen Schutzimpfungsanstalt gegen Wut in Wien in den Jahren 1924—1926. Seuchenbekämpfung **5**, 175—182 (1928).
- Die wichtigsten Symptome der Lyssa. Wien. klin. Wschr. **1929 II**, 1201—1202.
- Über die Ursache der Lähmungen nach Wutschutzimpfungen. Zbl. Bakter. I Orig. **115**, 307—313 (1930).

- SCHWEINBURG, F.: Über den Nachweis von Lyssavirus in verschiedenen Organen. Zbl. Bakter. I Orig. **123**, 434—448 (1932).
- Versuche über intravenöse Lyssainfektion. Zbl. Bakter. I Orig. **124**, 426—453 (1932).
- u. FR. WINDHOLZ: Über den Ausbreitungsweg des Wuterregers von der Eintrittspforte aus. Untersuchungen an parabiosierten Ratten. Virchows Arch. **278**, 23—34 (1930).
- SEREBRENNAJA, A.: Dringt das Virus fixe in das Zentralnervensystem immunisierter Tiere durch? Gig. i Epidem. (russ.) **1931**, Nr 1. Ref. Zbl. Bakter. **107**, 52 (1932).
- u. E. PUGATSCH: Über die Rolle der NEGRI-Körper bei der Diagnosestellung und Ätiologie der Tollwut. Zbl. Bakter. I Orig. **127**, 417—426 (1933).
- SERGEANT, E.: Rapport sur le fonctionnement de l'Institut Pasteur d'Algérie en 1935. Separat-  
abdruck.
- SHOPE, R. E.: Experiments on the epidemiology of pseudorabies. I. Mode of transmission of the disease in swine and their possible role in the spread to cattle. J. of exper. Med. **62**, 85—99 (1935). Ref. Zbl. Bakter. **120**, 296 (1936).
- Experiments on the epidemiology of pseudorabies. II. Prevalence of the disease among middle western swine and the possible role of rats in herd-to-herd infection. J. of exper. Med. **62**, 101—117. Ref. Zbl. Bakter. **120**, 296 (1936).
- SHORTT, H. E.: Morphological studies on rabies. II. Negri bodies in the Hippocampus major in street virus infections. Indian J. med. Res. **23**, 407—436 (1935). Ref. Zbl. Bakter. **121**, 244 (1936).
- and A. G. BROOKS: Photodynamic action of methylene blue on fixed rabies virus. Indian J. med. Res. **21**, 581—585 (1934). Ref. Zbl. Bakter. **115**, 104 (1934).
- — Note on rabic fixed virus as an antigenic agent when inactivated by the photodynamic action of methylene blue. Indian J. med. Res. **21**, 557—560. Ref. Zbl. Bakter. **119**, 391 (1935).
- and J. B. N. LAHRI: Morphological studies on rabies. I. The salivary glands. Indian J. med. Res. **21**, 587—604 (1934). Ref. Zbl. Bakter. **115**, 102 (1934).
- R. H. MALONE, A. C. CRAIGHEAD and J. P. MCGUIRE: An investigation into the relative immunizing value of the Kasauli and Paris strains of rabies fixed virus. Indian J. med. Res. Mem. **28**, Suppl. (1934). Ref. Zbl. Bakter. **115**, 340 (1934).
- J. P. MCGUIRE, A. G. BROOKS and E. D. STEPHENS: Antirabic immunization: probable lines of progress in improvement of methods. Indian J. med. Res. **22**, 537—556 (1935). Ref. Zbl. Bakter. **119**, 390 (1935).
- SICÉ, A. et R. BOISSEAU: Contribution à l'étude de la rage canine (virus des rues) en Afrique Equatoriale Française. Bull. Soc. Path. exot. Paris **23**, 703 (1930). Ref. Zbl. Bakter. **101**, 343 (1931).
- SIRI, LUSSICH J.: Prophylaxe der Wutkrankheit. Arch. uruguay med. Cir. y Esp. **2**, 5, 718—725 (1933). Ref. Zbl. Bakter. **113**, 150 (1934).
- SOLDATOW: Die biologischen Eigenschaften des Virus fixe der Tollwut. Z. Mikrobiol. **16** 96—99 (1936). Ref. Zbl. Hyg. **37**, 225 (1936).
- SSAVATEJEV, A.: Zur Methodik der antirabischen Impfung. Zbl. Bakter. I Orig. **115**, 464—467 (1930).
- SSAVATEJEV, A. J. u. N. W. SSIDOROW: Zur Morphologie der NEGRISCHEN Körperchen. Zbl. Bakter. I Orig. **113**, 425—428 (1929).
- STOCKUM, MARIA VAN: New prinziplies of antirabic treatment and rabies statistics, Bd. 1. Haag: Martinus Nijhoff 1935.
- STOEL: Symbiose du virus de la rage avec les cultures cellulaires. Presse méd. **1930**, 912. — C. r. Soc. Biol. Paris **104**, 851—852 (1930).
- STUARE, G. and K. S. KRIKORIAN: The neuro-paralytic accidents of anti-rabies treatment. Ann. trop. Med. **22**, 327—377 (1928). Ref. Zbl. Bakter. **96**, 58 (1929).
- — Studies in anti-rabies immunization. J. of Hyg. **29**, 1—34 (1929). Ref. Zbl. Bakter. **97**, 70 (1930).
- — A fatal neuro-paralytic accident of antirabies treatment. Lancet **1930 I**, 1123. Ref. Zbl. Bakter. **100**, 392 (1931).
- — Appearance and persistence in rabbits blood of rabicidal antibodies produced by various methods of anti-rabies immunization. J. of Hyg. **31**, 414—422 (1931). Ref. Zbl. Bakter. **103**, 436 (1931).
- — Anti-rabies immunization, value of killed carbolised virus in cases of wolf-bite. Trans. roy. Soc. trop. Med. Lond. **25**, 49—56 (1931). Ref. Zbl. Bakter. **104**, 153 (1931).

- STUART, G. and K. S. KRİKORIAN: Further studies in anti-rabies immunization. Rabies virus-exalted and classical strains compared. *J. of Hyg.* **31**, 523—542 (1931). Ref. *Zbl. Bakter.* **106**, 105 (1932).
- — Rabies versus typhus. *Trans. roy. Soc. trop. Med. Lond.* **25**, 353—366 (1932). Ref. *Zbl. Bakter.* **107**, 390 (1932).
- — Unusual development of rabies symptoms in man. *Ann. trop. Med.* **26**, 55—64 (1932). Ref. *Zbl. Bakter.* **108**, 99 (1932).
- — The rabicidal antibody content of rabbit immune serum as an index of acquired resistance to rabies infection. *J. of Hyg.* **32**, 489—493 (1932). Ref. *Zbl. Bakter.* **110**, 6 (1933).
- — Neuroparalytic accidents complicating antirabic treatment. *Brit. med. J.* **1933 I**, 501—504. Ref. *Zbl. Bakter.* **111**, 7 (1933).
- TANG, FEI-FANG and M. R. CASTANEDA: Complement fixation reaction with rabies and herpes viruses. *J. of Immun.* **16**, 151—158 (1929). Ref. *Zbl. Bakter.* **96**, 56 (1929).
- Tätigkeit der deutschen Wutschutzstationen im Jahre 1933. *Reichsgesdh.bl.* **1934**, 932.
- Tätigkeit der deutschen Wutschutzstationen im Jahre 1934. *Reichsgesdh.bl.* **1935**, 485—486.
- TEODORASCU, C.: Etudes expérimentales sur la virulence particulière de deux souches de virus rabique. *C. r. Soc. Biol. Paris* **100**, 929—930 (1929).
- THEILER, SIR ARNOLD: Rabies in South Africa. *Vet. J.* **90**, 9—13 (1934). Ref. *Zbl. Bakter.* **116**, 291 (1935).
- DU TOIT, P. J.: Le rôle des carnassiers sauvages dans la propagation de la rage. *Bull. trimestr. Organ. Hyg. (Soc. Nat.)* **5**, 177—180 (1936).
- TOKI, KATSUTO: On the dog-bitten patients in Hsinking and its neighbourhood, from 1929 to 1934. *J. of orient. Med.* **24**, 74 (1936). Ref. *Zbl. Bakter.* **124**, 149 (1937).
- TORRES, S.: La rage et sa transmission par les vampires hématophages. *Rev. gén. Méd. vét.* **45**, 78—84 (1936).
- TSCHESCHKOW, A. M.: Über die Bedingungen des Eindringens von Tollwutvirus in die Tränendrüsen. *Z. exper. Med.* **78**, 142—146 (1931).
- TURGEZKY, K.: Zur Kasuistik der kurzen Inkubationsperiode bei Lyssa. *Vrač. Delo (russ.)* **1928**, Nr 10. Ref. *Zbl. Bakter.* **95**, 153 (1929).
- TURNER, G. F.: The result of anti-rabic vaccine treatment on three horses bitten by a rabid dog. *Vet. J.* **87**, 586 (1931). Ref. *Zbl. Bakter.* **106**, 107 (1932).
- TZEKNOVITZER, M. et J. GOLDENBERG: Propriété nouvelle du sérum des lapins infectés par le virus fixe. *C. r. Soc. Biol. Paris* **102**, 577—578 (1929).
- — Contribution à l'étude du mécanisme de l'immunité dans la rage. *Ann. Inst. Pasteur* **44**, 330—339 (1930).
- UNGARN: Zwangsimpfung der Hunde gegen Wut. *Wien. tierärztl. Mschr.* **21**, 380 (1934).
- UMENO, SH. and S. UMENO: Results of the rabies preventive inoculations on dogs in Japan. *Kitasato Arch. of exper. Med.* **8**, 174—188 (1931). Ref. *Zbl. Bakter.* **105**, 104 (1932).
- USTUPŇNY, D. J.: Über Immunisierung der Hunde und anderer Tiere gegen die Tollwut. *Zbl. Bakter. I Orig.* **110**, 175—180 (1929).
- VAJIC, B.: Ein Beitrag zur Kenntnis des Stoffwechsels bei experimenteller Tollwut. *Glasnik. Centr. hig. zavoda.* **15**, 1 (1933). Ref. *Zbl. Bakter.* **115**, 340 (1934).
- VAUCEL, M., R. BOISSEAU et G. SALÈUN: Rage canine en Afrique Equatoriale Française. *Bull. Soc. Path. exot. Paris* **25**, 191 (1932). Ref. *Zbl. Bakter.* **107**, 388 (1932).
- et G. SALÈUN: Rage canine en Afrique Equatoriale Française. *Bull. Soc. Path. exot. Paris* **25**, 1018 (1932). Ref. *Zbl. Bakter.* **111**, 4 (1933).
- VELU, H., A. BIGOT et R. EYRAUD: Au sujet de la vaccination préventive des chiens contre la rage. *C. r. Soc. Biol. Paris* **99**, 1774—1775 (1928).
- VERGE, J. et VAN HUYEN: Recherches sur la vaccination antirabique du chien. *Rev. gén. Méd. vét.* **106**, 249—268 (1930). Ref. *Zbl. Bakter.* **105**, 103 (1932).
- VERTEUIL, E. DE and F. W. URICH: The study and control of paralytic rabies transmitted by bats in Trinidad, British West Indies. *Trans. roy. Soc. trop. Med.* **29**, 317—354 (1936). Ref. *Zbl. Bakter.* **122**, 292 (1936).
- VIALA, J.: Les vaccinations antirabiques à l'Institut Pasteur en 1927. *Ann. Inst. Pasteur* **42**, 724—728 (1928).
- Les vaccinations antirabiques à l'Institut Pasteur en 1928. *Ann. Inst. Pasteur* **43**, 668—672 (1929).

- VIALA, J.: Les vaccinations antirabiques à l'Institut Pasteur en 1929. *Ann. Inst. Pasteur* **44**, 619—623 (1930).
- Les vaccinations antirabiques à l'Institut Pasteur en 1930. *Ann. Inst. Pasteur* **46**, 574—578 (1931).
- Les vaccinations antirabiques à l'Institut Pasteur en 1931. *Ann. Inst. Pasteur* **48**, 676—679 (1932).
- Les vaccinations antirabiques à l'Institut Pasteur en 1932. *Ann. Inst. Pasteur* **50**, 745—748 (1933).
- Les vaccinations antirabiques à l'Institut Pasteur en 1933. *Ann. Inst. Pasteur* **52**, 709—713 (1934).
- Les vaccinations antirabiques à l'Institut Pasteur en 1934. *Ann. Inst. Pasteur* **54**, 764—769 (1935).
- Les vaccinations antirabiques à l'Institut Pasteur en 1935. *Ann. Inst. Pasteur* **56**, 717—721 (1936).
- VIANNA, M.: Un cas de rage chez le cabiai. *Hydrochoerus capynara* Linn. *C. r. Soc. Biol. Paris* **102**, 420 (1929).
- VIRGA, C.: Le vaccinazione antirabbiche dal 1902 al 1935. Palermo: Zappulla 1937.
- VOLPINO, G., G. MARGANI e B. MANCUSO: Azione dei raggi ultra-violetti sui conigli inoculati con virus rabbico di strada. *Ann. Igiene* **1935**, 529—534. *Ref. Zbl. Bakter.* **122**, 294 (1936).
- VRIJBURG, B.: De bestrijding van rabies in Nederlandsch-Indie. *Nederl.-Indië Blad. Diergeneesk.* **40**, 169 (1928). *Ref. Zbl. Bakter.* **93**, 156 (1929).
- WALDHECKER, M.: Versuche über Züchtung des Lyssavirus. *Zbl. Bakter. I Orig.* **135**, 259—262 (1935).
- WATANABE, M.: Sur l'anticorps spécifique dans le sérum du lapin infecté par le virus rabique fixe. *J. jap. Soc. vet. Sci.* **10**, 11—19 (1931).
- Sur le vaccin formolé antirabique. *J. jap. Soc. vet. Sci.* **10**, 20—30 (1931).
- WEBSTER, L. T.: Diagnostic and immunological tests of rabies on mice. *Amer. J. publ. Health* **26**, 1207 (1931). *Ref. Zbl. Hyg.* **38**, 715 (1937).
- and J. R. DAWSON jr.: Early diagnosis of rabies by mouse inoculation. Measurement of humoral immunity to rabies by mouse protection test. *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **32**, 570—573 (1935). *Ref. Zbl. Bakter.* **118**, 107 (1935).
- WEILAND, H.: Untersuchungen über das Vorkommen eosinophiler Einschlüsse in den Ganglienzellen des Katzenshirnes. *Vet.-med. Diss. Leipzig* 1935.
- WIEMANN: Der neue Tollwutfilm. *Tierärztl. Rdsch.* **1929**, 1.
- YAOI, H., K. KANAZAWA and K. SATO: Ultrafiltration experiments on the virus of rabies (Virus fixe). *Jap. J. of exper. Med.* **14**, 73—79 (1928). *Ref. Zbl. Bakter.* **123**, 196 (1936).
- YEN: Experimental virus infections in Chinese hamster. I. Susceptibility to fixed rabies virus. *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **34**, 315—318 (1936). *Ref. Zbl. Bakter.* **123**, 196 (1936).
- Experimental virus infections in Chinese hamster. II. Susceptibility to street rabies virus. *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **34**, 648—651 (1936). *Ref. Zbl. Bakter.* **124**, 148 (1937).
- ZOTTNER, G.: Coloration simple, sure et rapide des corpuscules de NEGRI dans les coupes. *C. r. Soc. Biol. Paris* **115**, 593 (1934).
- ZUWERKALOW, D. u. I. GOLDENBERG: Cholesterin und P-Lipoid bei experimenteller Tollwut. *Biochem. Z.* **226**, 278—285 (1930). *Ref. Zbl. Bakter.* **101**, 343 (1931).
- u. A. SILBERSTEIN: Zur Biochemie der experimentellen Tollwut bei Kaninchen. *Biochem. Z.* **213**, 108—115 (1929). *Ref. Zbl. Bakter.* **97**, 389 (1930).
- u. E. KRATINOWA u. J. GOLDENBERG: Chemische Untersuchung des Gehirns von Kaninchen nach Ansteckung mit Virus fixe. *Z. exper. Med.* **89**, 691—698 (1933).

## II. Chemie der Vitamine und Hormone.

Von

**HANS BROCKMANN** und **KARL MAIER**-Göttingen.

Aus dem Allgemeinen Chemischen Universitätslaboratorium.

<b>Inhalt.</b>		Seite
Einleitung . . . . .		156
I. Vitamine . . . . .		156
A. Fettlösliche Vitamine . . . . .		156
Vitamin A. S. 156. — Vitamin D. Die antirachitischen Vitamine. S. 162.		
Vitamin E. Antisterilitätsvitamin. S. 173.		
B. Wasserlösliche Vitamine . . . . .		175
Der Vitamin B-Komplex. S. 175. — Vitamin B <sub>1</sub> . Aneurin. S. 175. —		
Vitamin B <sub>2</sub> . Lactoflavin. S. 182. — Der Vitamin B <sub>2</sub> -Komplex. S. 192. —		
Vitamin B <sub>6</sub> . PP-Faktor. Das Antiperniciosa-Prinzip. — Vitamin B <sub>3</sub> . S. 195. —		
Vitamin B <sub>4</sub> . S. 195. — Vitamin B <sub>5</sub> . S. 195. — Vitamin B <sub>7</sub> . S. 196. —		
Vitamin C. Antiskorbutisches Vitamin, l-Ascorbinsäure. S. 196. — Vitamin H.		
S. 203. — Vitamin J. S. 204. — Vitamin K. S. 205. — Vitamin P. S. 206.		
II. Hormone . . . . .		206
1. Hormone der Nebennierenrinde . . . . .		206
Cortin. S. 206. — Weitere Wirkstoffe der Nebennierenrinde. S. 211.		
2. Hormone der Schilddrüse . . . . .		211
Thyroxin. S. 211. — Hochmolekulare aktive Substanzen. S. 212. — Dijod-		
tyrosin. S. 213. — Nichtschilddrüsenstoffe mit Schilddrüsenwirkung. S. 213.		
Antithyreoidale und antithyreotrope Schutzstoffe. S. 214.		
3. Hormone der Nebenschilddrüse . . . . .		216
Parathormon, Parathyroidin. S. 216. — Weitere Nebenschilddrüsen-		
substanzen. S. 218.		
4. Hormone der Hypophyse . . . . .		218
a) Vorderlappen . . . . .		219
Gonadotropes Hormon. S. 219. — Thyreotropes Hormon. S. 221. —		
Adrenotropes Hormon. S. 221. — Pankreatotropes Hormon. S. 222. —		
Stoffwechselformone. S. 222. — Lactotropes Hormon. S. 223. — Para-		
thyreotropes Hormon. S. 223. — Das Wachstumshormon. S. 223.		
b) Zwischenlappen . . . . .		223
Intermedin. S. 223. — Melanophorenhormon. S. 223.		
c) Hinterlappen . . . . .		223
Oxytocin. S. 223. — Vasopressin. S. 223. — Antidiuretischer Faktor.		
S. 224.		
5. Wirkstoffe der Epiphyse . . . . .		224
6. Keimdrüsenhormone . . . . .		225
Oestrongruppe. S. 225. — Progesteron. S. 230. — Androsterongruppe. S. 233.		
7. Hormone der Bauchspeicheldrüse . . . . .		239
Insulin. S. 239. — Weitere Wirkstoffe der Bauchspeicheldrüse. S. 242.		
8. Wirkstoffe der Thymusdrüse . . . . .		242
9. Wirkstoffe der Leber . . . . .		243
10. Wirkstoffe des Dünndarms . . . . .		243
11. Kreislaufwirksame Stoffe . . . . .		244
III. Pflanzliche Wuchsstoffe. Phytohormone . . . . .		244
Phytohormone der Zellstreckung . . . . .		244
Phytohormone der Zellteilung und des Plasmawuchses. Biosgruppe. . . . .		254
Literatur . . . . .		258

## Einleitung.

Seit dem Erscheinen der ersten Zusammenfassung „Chemie der Vitamine und Hormone“ von A. WINTERSTEIN und K. SCHÖN in Bd. 14 der „Ergebnisse“ hat dieses Gebiet eine intensive und erfolgreiche Bearbeitung erfahren. Die Konstitutionsaufklärung und Synthese einer Reihe von Vitaminen und Hormonen haben das Tatsachenmaterial so anwachsen lassen, daß sich die Chemie der Vitamine und Hormone in wenigen Jahren zu einem umfangreichen und vielgestaltigen Gebiet der organischen Chemie entwickelt hat. Demzufolge hat die Literatur so an Breite zugenommen, daß nicht alle Angaben berücksichtigt werden konnten und in der Wiedergabe rein chemischer Fragen eine gewisse Beschränkung notwendig war. Das Biologische ist dem Thema entsprechend kurz gefaßt und nur da ausführlicher behandelt, wo sich Beziehungen zur chemischen Konstitution ergeben haben.

## I. Vitamine.

### Fettlösliche Vitamine.

#### Vitamin A.

Nach der Konstitutionsermittlung des A-Vitamins durch KARRER (22, 24) ist die chemische Bearbeitung des A-Vitamins im wesentlichen in drei verschiedenen Richtungen erfolgt, die sich folgendermaßen kennzeichnen lassen: Verbesserung der Nachweis- und Bestimmungsmethoden, Versuche, A-Vitamin oder ein Derivat in den krystallisierten Zustand überzuführen, und schließlich Versuche zur Synthese des Vitamins. Die beiden letztgenannten Arbeitsrichtungen haben in allerjüngster Zeit zu wichtigen Ergebnissen geführt. KUHN und MORRIS (27) ist es gelungen, eine Synthese des A-Vitamins durchzuführen. HOLMES und CORBET (18) haben in einer kurzen Mitteilung ein krystallisiertes A-Vitaminpräparat beschrieben: eine eingehende Beschreibung der Darstellungsmethode und eine Bestätigung von anderer Seite steht noch aus.

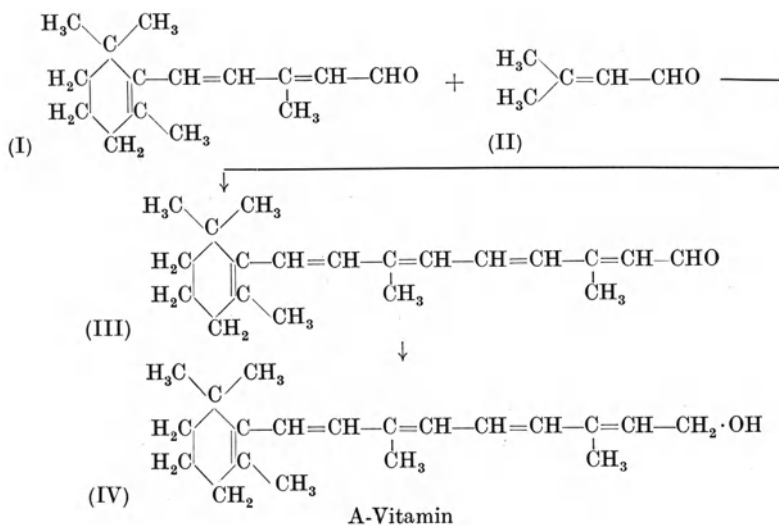
**Reinigungsversuche.** Versuche, Vitamin A durch Fraktionierungsmethoden verschiedener Art in krystallisiertem Zustand oder in Form eines krystallisierten Derivates zu gewinnen, haben abgesehen von den neuesten Befunden von HOLMES (18) bisher keinen Erfolg gehabt. Als Anreicherungs- und Reinigungsmethoden sind im wesentlichen die chromatographische Adsorption nach TSWETT (38) und die fraktionierte Destillation im Hochvakuum angewendet worden. Die besten A-Vitaminpräparate, wie sie zuerst von KARRER und Mitarbeitern (23) erhalten wurden, sind gelbe, viscose Öle mit einem Blauwert von rund 10000 CLO-Einheiten, die in Tagesdosen von 0,2—0,5  $\gamma$  an der Ratte gutes Wachstum und Heilung der Xerophthalmie bewirken. Solche A-Vitaminpräparate sind in den letzten Jahren von verschiedenen Bearbeitern dargestellt worden, ohne daß es gelungen ist, die Anreicherung weiter zu treiben [HEILBRON, DRUMMOND und Mitarbeiter (17a), CARR und JEWELL (4), BROCKMANN und TECKLENBURG (3), HEILBRON und Mitarbeiter (17), HOLMES (19)]. Die Blauwertzahlen dieser Präparate schwanken bei den verschiedenen Autoren zwischen 6000 und 10000 CLO-Einheiten, die Werte für die kleinsten noch wirksamen Tagesdosen bei der Ratte zwischen 0,1 und 1  $\gamma$ . Bei der Beurteilung dieser Angaben ist zu berücksichtigen, daß die Fehlerbreite der colorimetrischen und biologischen Methode, namentlich bei der Messung durch verschiedene Beob-

achter, nicht unerheblich ist. Die übereinstimmende Feststellung, daß eine Anreicherung über einen Blauwert von rund 10000 CLO-Einheiten nicht möglich ist, spricht dafür, daß in Präparaten dieses Anreicherungsgrades nahezu reines Vitamin A vorliegt, und sichert somit die Grundlage für die mit solchen Konzentrationen von KARRER und MORF (22) durchgeführte Konstitutionsermittlung des A-Vitamins.

Für die Reinigung des A-Vitamins durch fraktionierte Destillation scheint sich eine Apparatur zu bewähren, bei der in einem Vakuum von  $10^{-5}$  mm Hg destilliert wird und das Kondensationsgefäß nicht weiter als 12 mm von der Oberfläche der zu destillierenden Flüssigkeit entfernt ist [CARR und JEWELL (4)]. Die Anreicherung des A-Vitamins durch fraktionierte Adsorption wird dadurch erschwert, daß die angereicherten Fraktionen oft eine auffallende Zersetzlichkeit zeigen. Diese zuerst von BROCKMANN und TECKLEBURG (3) gemachte Beobachtung ist neuerdings von HOLMES (18) bestätigt worden, dessen Konzentrate trotz Aufbewahrung bei  $-80^{\circ}$  unter Stickstoff schnell zerstört wurden.

Noch ungeklärt ist die Frage, ob in den Fischleberölen verschiedene A-Vitamine vorkommen. Die Beobachtung, daß bei der Adsorption von A-Vitaminskonzentrationen neben der Hauptfraktion noch eine biologisch wirksame Fraktion mit anderen Adsorptionseigenschaften auftritt, scheint für die Anwesenheit eines zweiten A-Vitamins zu sprechen [BROCKMANN, unveröffentlichte Versuche]. Eine endgültige Klärung dieser Frage wird erst durch Untersuchung kristallisierter A-Vitaminpräparate möglich sein.

**Synthese des A-Vitamins.** Die Synthese des A-Vitamins gelang in neuester Zeit KUHN und MORRIS (27) durch Kondensation von  $\beta$ -Jonylidenacetaldehyd (I) mit  $\beta$ -Methyl-crotonaldehyd (II). Der dabei entstehende Aldehyd (III) konnte durch Reduktion mit Aluminiumisopropylat in ein Produkt übergeführt werden, das alle Eigenschaften des A-Vitamins besitzt und im Tierversuch, berechnet auf CLO-Einheiten, die gleiche Wirksamkeit zeigt wie die besten bisher dargestellten Präparate von Vitamin A. Das biologisch wirksame Reaktionsprodukt konnte bis zu einem Blauwert von 750 CLO-Einheiten angereichert werden und enthielt demnach etwa 7,5% reines A-Vitamin.



**Nachweis und quantitative Bestimmung.** a) *Physikalische und chemische Methoden.* Zur quantitativen Bestimmung des A-Vitamins durch Ausmessen der charakteristischen Ultraviolettabsorptionsbande bei  $328\text{ m}\mu$  ist ein „Vita-meter“ (British Patent Nr. 416423) konstruiert worden, in dem die Absorption, die ein Lichtstrahl von der Wellenlänge  $328\text{ m}\mu$  in einer A-Vitaminlösung erfährt, durch Vergleich mit einem die Lösung nicht passierenden Lichtstrahl gemessen wird [vgl. KARSTEN (25)].

Von den chemischen Nachweismethoden hat sich nach wie vor zur qualitativen und quantitativen Bestimmung die CARR-PRICE-Reaktion bewährt. Eine Abänderung der CARR-PRICE-Reaktion, die darin besteht, daß der Reaktionslösung Guajacol zugesetzt und 1 Min. auf  $60^{\circ}$  erwärmt wird, ist als eine neue Farbreaktion von ROSENTHAL (34) beschrieben worden. Die Gegenwart von Carotinoiden soll nicht stören. Die Farbe der Reaktionslösung ist rosa bis rosaviolett (Absorptionsmaxima:  $545\text{ m}\mu$  und  $478\text{ m}\mu$ ). Carotinoide geben eine Blaufärbung. Nach ANDERSON und LEVINE (1) sowie nach WILLSTAEDT (40) gibt Vitamin A beim Erwärmen mit Antimon-trichlorid auch ohne Zusatz von Guajacol eine rosa bis rosaviolette Färbung. Zur Bestimmung von A-Vitamin neben Carotin ist aber nach ROSENTHAL und ERDÉLYI (35) ein Zusatz von Guajacol unbedingt erforderlich. Da in Pflanzen bisher kein A-Vitamin aufgefunden worden ist, und umgekehrt in den A-Vitamin enthaltenden tierischen Fetten Carotinoide nur in geringer Menge vorkommen, ist in den allermeisten Fällen eine Störung der Antimon-trichloridreaktion nach CARR-PRICE durch Carotinoide nicht zu befürchten. Viel öfter dagegen ist mit einer Beeinträchtigung der Farbreaktion durch die in tierischen Fetten vorkommenden Sterine zu rechnen, und diese Störung ist nach WILLSTAEDT (40) beim Erwärmen der Reaktionslösung durchaus möglich, während sie bei der Ausführung der Reaktion nach CARR-PRICE praktisch kaum in Frage kommt. Infolgedessen bietet die Modifikation nach ROSENTHAL gegenüber der CARR-PRICE-Reaktion keinen Vorteil [WILLSTAEDT (40), VAN EEKELEN (13)].

Die Brauchbarkeit der physikalischen und chemischen Bestimmungsmethoden ist in den letzten Jahren wiederholt durch Vergleich mit den biologischen Auswertungen nachgeprüft worden. Im allgemeinen ist, wie schon in früheren Arbeiten, eine befriedigende Übereinstimmung festgestellt worden [LATHBURY 29)]; es wurden aber auch gelegentlich Abweichungen beobachtet [MORGAN und Mitarbeiter (32a)], insofern, als die gemessenen Blauwerte von guten Konzentraten teils höher, teils niedriger waren, als nach der biologischen Auswertung zu erwarten war. Zweifellos kommen in manchen Leberölen Substanzen vor, die mit Antimontrichlorid die für A-Vitamin charakteristische Blaufärbung geben, denen aber die biologische Wirksamkeit fehlt. Vergleicht man den Blauwert eines Dorschlebertrans vor der Verseifung mit dem Blauwert des unverseifbaren Anteils nach der Verseifung, so findet man diesen im allgemeinen höher, als man nach dem Blauwert des Ausgangsmaterials erwarten sollte. Nach NOTEVARP und WEEDON (33) ist diese Differenz dadurch zu erklären, daß die blaue Reaktionslösung von unverseiften Leberölen Absorptionsbanden bei  $608$  und  $573\text{ m}\mu$  zeigt, während die blaue Lösung der Konzentrate im allgemeinen nur eine Absorptionsbande bei  $620\text{ m}\mu$  aufweist. Diese Differenz in der Lage der Absorptionsbanden ist die Ursache dafür, daß bei gleichem Vitamingehalt der Blauwert des unverseifbaren Anteils um 40–60 %



höher sein kann als der des Ausgangsmaterials. Es ist also ratsam, die Blauwertbestimmung stets nach der Verseifung des Leberöls vorzunehmen.

b) *Biologische Methoden.* Technische Einzelheiten über die Durchführung des Tierversuchs, über Fehlerquellen durch falsche Diät oder ungeeignetes Tiermaterial sind von verschiedenen Autoren eingehend beschrieben [COWARD (5, 6, 7), BACCHARACH (2), SCHEUNERT und SCHIEBLICH (36)]. Verschiedene neuere Arbeiten beschäftigen sich mit der Verbesserung und Vereinfachung des Tierversuchs. Die Genauigkeit des Tierversuchs ist von COWARD (6) diskutiert worden. Die gleiche Autorin (7) beschreibt eine Methode, bei der die Testsubstanz nur halbwöchentlich oder wöchentlich verfüttert wird. Das in der Versuchsdiät als Eiweiß fast allgemein benutzte Casein kann nach MORGAN (32) durch Fleischmehl oder Cocosnußmehl ersetzt werden. An Stelle der vielfach verfütterten Maisstärke läßt sich nach HOU (20) mit Vorteil die billigere Kartoffelstärke verwenden. SHERMAN (37) hat eine Testmethode angegeben, bei der das zu prüfende Präparat einmal verfüttert wird und die Wirksamkeit durch planimetrische Ausmessung der von der Gewichtskurve umschlossenen Fläche bestimmt werden kann.

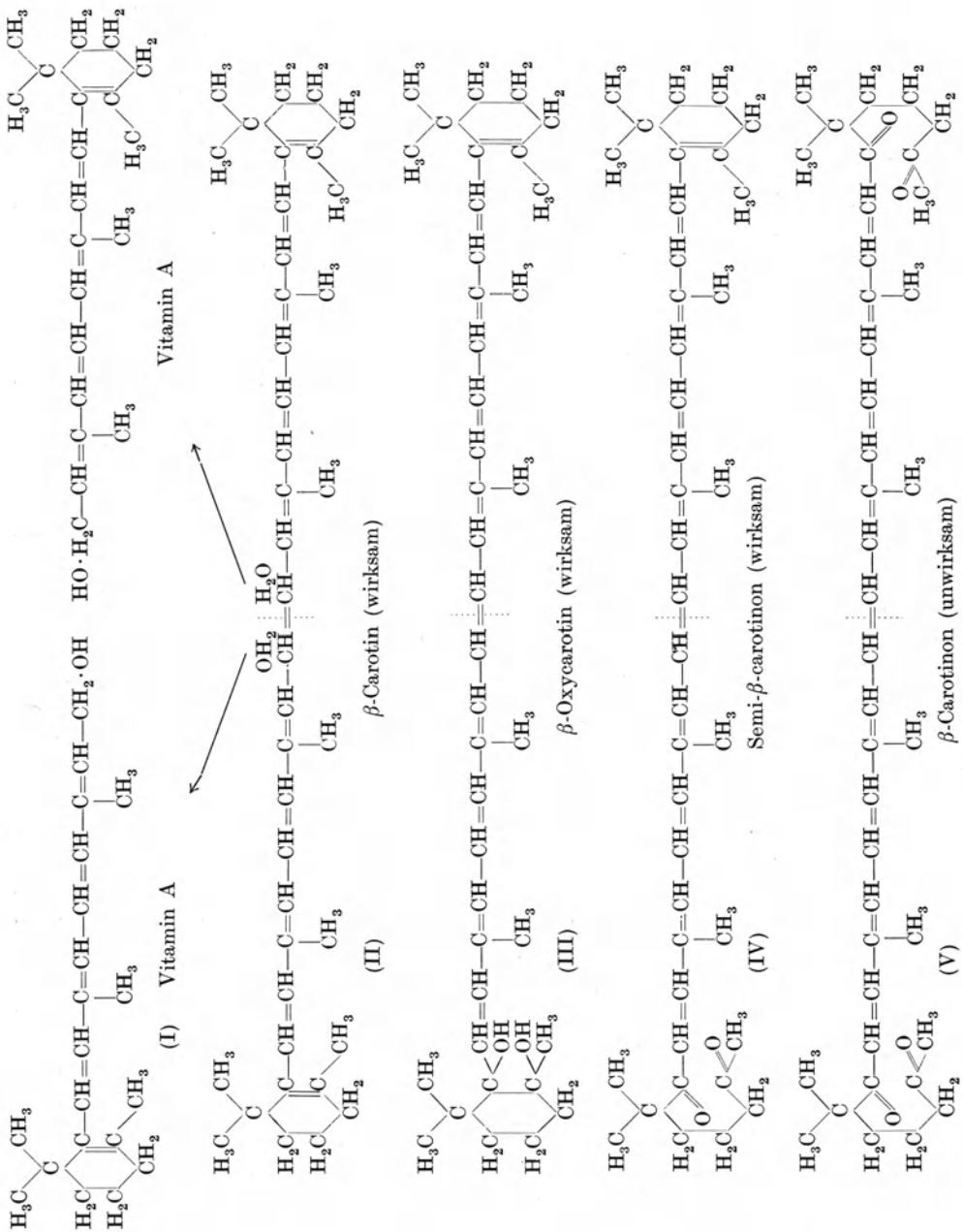
**Standard.** Als internationale Einheit zur Messung des A-Vitamingehaltes ist 1934 von der internationalen Vitaminkonferenz die Vitaminwirksamkeit von 0,0006 mg (0,6  $\gamma$ ) reinstem  $\beta$ -Carotin (Schmelzpunkt 184<sup>0</sup>) in Cocosnußöl festgesetzt worden. Die Wirksamkeit dieser Carotinmenge gilt als eine biologische Einheit. Die ölige Standardlösung enthält 500 Einheiten im Kubikzentimeter und ist durch Zusatz von 0,01% Hydrochinon gegen Oxydation stabilisiert. Die Stabilität von Carotin, das in Olivenöl gelöst ist, hat TURNER (39) untersucht. Nach LATHBURY und GREENWOOD (30) sowie nach DYER (12) kann die Art des Lösungsmittels von Einfluß auf die Wirksamkeit von A-Vitamin- und Carotinpräparaten sein. Sehr starke Überdosierung des A-Vitamins führt bei der Ratte unter Gewichtsverlust und Haarausfall zum Tode [v. DRIGALSKY (9)]. Carotin läßt sich infolge seiner geringen Löslichkeit in Öl nicht überdosieren. Nach JUSATZ (21) braucht der Mensch etwa 3—5 mg A-Vitamin täglich.

*Provitamine.* Neben den drei isomeren Carotinen, dem  $\alpha$ -,  $\beta$ - und  $\gamma$ -Carotin mit der Bruttoformel  $C_{40}H_{56}$ , sind neuerdings noch zwei andere in der Natur vorkommende Provitamine aufgefunden worden, die im Gegensatz zu den Carotinen Sauerstoff enthalten. Das eine ist das zuerst von KUHN und GRUNDMANN (28) aus Mais isolierte Kryptoxanthin, das andere das von LEDERER (31) aus *Echinus esculentus* dargestellte Echinenon. Kryptoxanthin besitzt die Bruttoformel  $C_{40}H_{56}O$  und zeigt in Tagesdosen von 5  $\gamma$  gute Wirksamkeit. Es bedingt im wesentlichen die A-Vitaminwirkung des Maiskornes und ist eine wichtige A-Vitaminquelle für diejenigen Völker, deren Hauptnahrungsmittel der Mais ist. Echinenon hat die Bruttoformel  $C_{40}H_{58}O$  ( $\pm H_2$ ) und ist ebenso wie Kryptoxanthin in Tagesdosen von 5  $\gamma$  biologisch gut wirksam.

Von den natürlich vorkommenden Provitaminen A ist das  $\beta$ -Carotin in seiner Konstitution ganz aufgeklärt. Seine von KARRER aufgestellte und begründete Konstitutionsformel (II) konnte durch stufenweisen oxydativen Abbau von KUHN und BROCKMANN (26) bestätigt werden.

Bei diesem stufenweisen Abbau wurden von KUHN und BROCKMANN vier Carotinabbauprodukte erhalten, die noch Vitaminwirksamkeit besitzen, und an denen in klarer Weise die Abhängigkeit der biologischen Wirksamkeit von der

Konstitution erkennbar ist. Das erste biologisch wirksame Oxydationsprodukt ist das  $\beta$ -Oxycarotin, dessen Bruttoformel zu  $C_{40}H_{58}O_2$  ermittelt wurde, und das



im Sinne der Formel (III) aus dem  $\beta$ -Carotin durch Addition von 2 OH-Gruppe an die Doppelbindung des einen Jononringes entstanden ist. Geht die Oxydation weiter, so wird dieser Ring unter Bildung von zwei Ketogruppen geöffnet

und es entsteht das Semi- $\beta$ -carotinon, das ebenfalls noch als Provitamin fungieren kann. Überführung des Semi- $\beta$ -carotinons in das Oxim beeinflusst die biologische Wirksamkeit nicht, ebensowenig ein unter Wasseraustritt stattfindender Ringschluß zum Anhydro-semi- $\beta$ -carotinon. Dagegen erlischt die Vitaminwirksamkeit, wenn auch der andere Jononring des  $\beta$ -Carotins angegriffen wird, wie das beim  $\beta$ -Carotinon der Fall ist. Provitaminwirkung zeigt auch ein von v. EULER und KARRER (14) durch Oxydation mit Benzopersäure dargestelltes Carotinoxid.

Aus dem physiologischen Verhalten der 3 isomeren Carotine, des Kryptoxanthins, Echinonons und der verschiedenen Oxydationsprodukte des  $\beta$ -Carotins ergibt sich also der Satz: Ein Carotinoid kann nur dann als Provitamin A wirken, wenn mindestens die eine Hälfte des Moleküls so gebaut ist, daß ein Molekül A-Vitamin daraus entstehen kann. In der folgenden Tabelle sind die bisher bekannten Provitamine, von denen die ersten fünf in der Natur vorkommen, zusammengestellt.

Nr.	Name	Formel	Aussehen	Schmelzpunkt	Kleinste wirksame Dosis in $\gamma$
1	$\beta$ -Carotin . . . . .	$C_{40}H_{56}$	dunkelrote Tafeln	184°	2,5
2	$\alpha$ -Carotin . . . . .	$C_{40}H_{56}$	dunkelrote Tafeln	187°	5
3	$\gamma$ -Carotin . . . . .	$C_{40}H_{56}$	rotviolette Nadelchen	178°	5
4	Kryptoxanthin . . . . .	$C_{40}H_{56}O$	rotviolette Prismen	169°	5
5	Echinonon . . . . .	$C_{40}H_{58}O_2 \pm H_2$	dunkelviolette Nadeln	192—193°	5
6	$\beta$ -Oxycarotin . . . . .	$C_{40}H_{58}O_2$	rotgelbe Nadeln	184°	5
7	Semi- $\beta$ -carotinon . . . . .	$C_{40}H_{56}O_2$	carmoisinrote Blättchen	119°	5
8	Semi- $\beta$ -carotinon-oxim . . . . .	$C_{40}H_{57}O_2N$	carmoisinrote Blättchen	135°	5
9	Anhydro-semi- $\beta$ -carotinon . . . . .	$C_{40}H_{54}O$	schwarze Blättchen	176°	5
10	Carotinoxid . . . . .	$C_{40}H_{56}O$	gelblichrote Nadelchen	161°	5

Daß allein aus dem  $\beta$ -Carotin auf Grund seiner Konstitutionsformel zwei Moleküle A-Vitamin entstehen können, und demzufolge die Wirksamkeit doppelt so groß ist wie bei allen anderen Provitaminen, ist schon im früheren Band erwähnt worden.

Für die Resorption der Carotine sind offenbar Gallensäuren nötig, denn Carotin erwies sich bei avitaminotischen Ratten mit Ikterus als wirkungslos [GREAVES (16)]. Ob die Umwandlung des Carotins in A-Vitamin in der Leber stattfindet, ist nicht vollkommen geklärt. Für eine Beteiligung der Leber spricht die Beobachtung (16), daß phosphorvergiftete Ratten, deren Leber geschädigt ist, nur in geringem Umfange Carotin in A-Vitamin überführen. Die Fähigkeit zur Umwandlung der Provitamine in Vitamin A ist bei den einzelnen Tierarten verschieden ausgeprägt (3), am stärksten bei der Ratte<sup>1</sup>, weniger beim Kaninchen, Meer-schweinchen, Huhn, Schwein und bei der Kuh. Bei der Katze wurde eine Umwandlung nicht beobachtet. Weitere Untersuchungen müssen ergeben, ob bei Fleischfressern allgemein die Fähigkeit zur Umwandlung von Provitamin in A-Vitamin fehlt, was durchaus möglich erscheint, da ja der Fleischfresser in der Hauptsache Vitamin A mit dem Futter aufnimmt und infolgedessen auf eine Ausnutzung von Provitaminen nicht angewiesen ist.

<sup>1</sup> Bei der Verfütterung kleiner Mengen verläuft die Umwandlung von Carotin in A-Vitamin nach MOORE (31a) nahezu quantitativ.

Das Speicherungsvermögen für A-Vitamin ist nach DAVIES und MOORE (8) auf wenige Organe beschränkt. Bei Verfütterung großer Mengen A-Vitamin (oder Provitamin) an Ratten fand sich die Hauptmenge in der Leber, weitaus geringere Mengen in der Lunge und Niere. Alle anderen Organe sowie das Körperfett enthielten kein Vitamin oder nur sehr kleine Mengen. Die Vitaminanhäufung in der Leber kann bei geeigneter Fütterung bei der Ratte so groß werden, daß das Tier theoretisch mit der Menge ein Jahrhundert ausreichen müßte. In Wirklichkeit verringern sich bei Unterbrechung der Vitaminzufuhr die großen Vitaminvorräte verhältnismäßig schnell, bis eine bestimmte Konzentration erreicht ist.

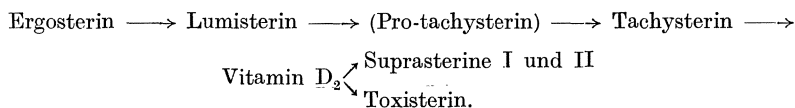
Ungeklärt ist die Herkunft der großen A-Vitaminmengen in den Fischlebern, die bei einigen Arten sehr hohe Werte erreichen. Verschiedene Entstehungsmöglichkeiten sind gegeben. Es ist möglich, daß entweder im Fisch selbst das Vitamin durch Synthese gebildet wird, oder daß diese Synthese in niederen Tieren stattfindet, die dem Fisch als Nahrung dienen und so also das fertige Vitamin aufgenommen wird. Nimmt man an, daß eine Synthese im tierischen Organismus nicht möglich ist, so muß das A-Vitamin der Fischlebern aus Provitaminen entstanden sein, die mit der Nahrung aufgenommen werden. Auch in diesem Fall kann die Vitaminbildung entweder im Fisch selbst oder in den Tieren stattfinden, die dem Fisch als Nahrung dienen. Als Provitamine kämen in Frage die Carotine der Wasserpflanzen und des Planktons. Da das Plankton neben Carotin auch Astacin enthält [DRUMMOND (10)], kommt vielleicht auch eine Bildung des A-Vitamins aus dem Astacin in Betracht. Für das große Speicherungsvermögen der Fische hat man die Kiemenatmung verantwortlich gemacht.

#### Vitamin D. Die antirachitischen Vitamine.

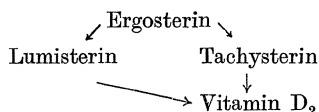
Die Erforschung des antirachitischen Vitamins hat in den letzten Jahren zu zwei besonders wichtigen Ergebnissen geführt, die beide WINDAUS und seiner Schule zu verdanken sind. Das eine besteht in der Erkenntnis, daß es mehrere antirachitische Vitamine gibt, von denen eines als das natürliche Vitamin D der Lebertrane erkannt wurde, das andere Ergebnis ist die erfolgreiche Konstitutionsermittlung dieser Vitamine.

**Nomenklatur.** Die Unterscheidung der verschiedenen D-Vitamine erfolgt nach WINDAUS durch Indexzahlen hinter dem Buchstaben D in der Reihenfolge ihrer Reindarstellung. Das erste, in reinem krystallisiertem Zustande erhaltene antirachitische Vitamin, das durch Bestrahlung von Ergosterin gewonnen wurde, hat die Bezeichnung  $D_2$  erhalten. Vitamin  $D_1$  ist eine Molekülverbindung von Vitamin  $D_2$  und Lumisterin, die man zuerst für das reine Vitamin hielt. Vitamin  $D_2$  heißt in England Calciferol. Die Bezeichnung Vitamin D wird als Sammelname für die Gruppe der antirachitischen Vitamine gebraucht.

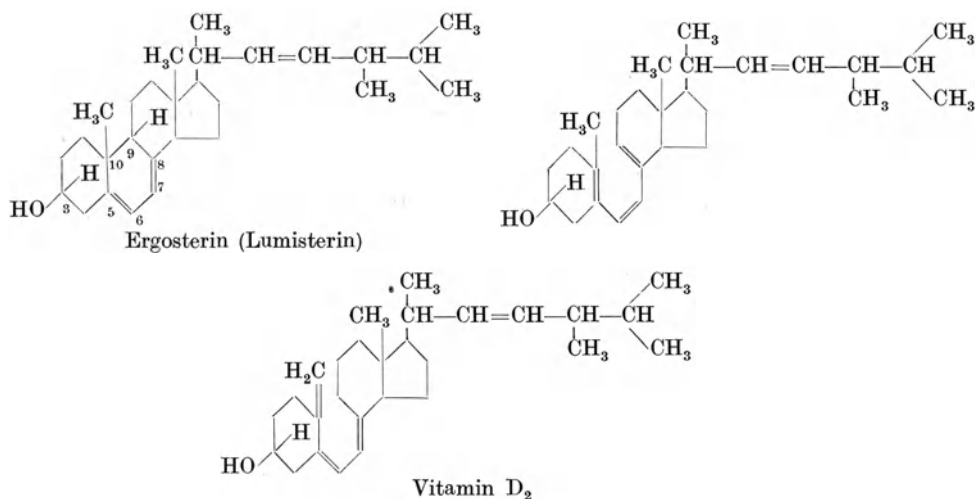
**Die photochemische Umwandlung des Ergosterins.** Die photochemische Umwandlung des Ergosterins in Vitamin  $D_2$  vollzieht sich über verschiedene Zwischenprodukte, deren Reihenfolge im früheren Abschnitt (WINTERSTEIN und SCHÖN) in folgender Weise angegeben wurde.



Alle diese Bestrahlungsprodukte sind Isomere des Ergosterins, es findet beim Bestrahlungsprozeß also keine Abspaltung von C-Atomen statt. Möglich ist nach LETTRÉ (62) daß die Umwandlung des Ergosterins in Vitamin wenigstens zum Teil auch im Sinne des folgenden Schemas verlaufen kann.



Für die Aufklärung des photochemischen Umwandlungsprozesses war die Konstitutionsermittlung des ersten faßbaren Umwandlungsproduktes, des Lumisterins, von besonderem Interesse. Nachdem von DIMROTH (50) sowie von HEILBRON (58) gefunden worden war, daß das Lumisterin das gleiche Kohlenstoffskelet und die gleiche Lage der Doppelbindungen besitzt wie Ergosterin, sich von diesem also nur sterisch unterscheidet, konnten WINDAUS und DIMROTH (74) zeigen, daß die photochemische Umwandlung von Ergosterin in Lumisterin durch eine sterische Umlagerung am Kohlenstoffatom 10 bedingt ist. Ob daneben noch eine Umlagerung am benachbarten C-Atom 9 stattfindet, ließ sich bisher nicht entscheiden.

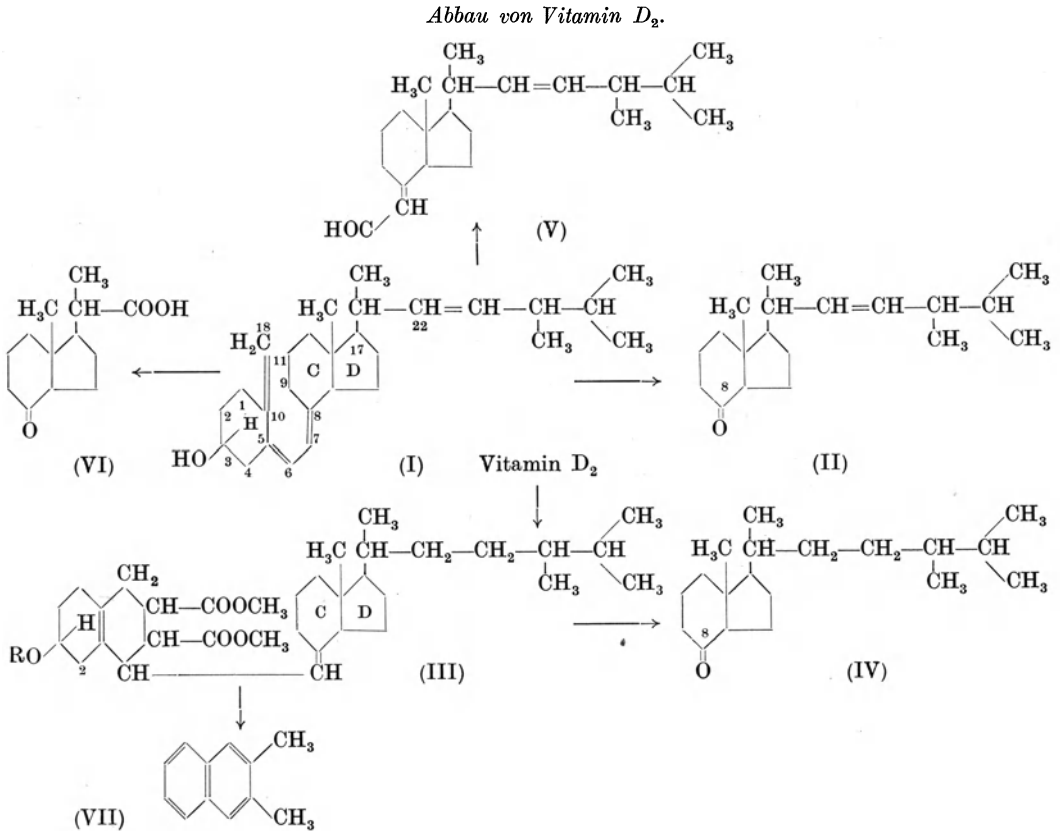


Bei der photochemischen Umwandlung von Lumisterin in Tachysterin findet eine Ringöffnung statt, denn Tachysterin enthält 4 Doppelbindungen [LETTRÉ (63)], Lumisterin dagegen nur 3. Lumisterin, ein Stoff mit 4 Ringen und 3 Doppelbindungen geht über in Tachysterin, das 3 Ringe und 4 Doppelbindungen enthält. Die Ringöffnung erfolgt im Ring B des Lumisterins, und zwar zwischen den Kohlenstoffatomen 9 und 10.

Da Tachysterin durch Bestrahlung in Vitamin D<sub>2</sub> übergehen kann, war zu schließen, daß auch im Vitamin D<sub>2</sub> nur noch 3 Ringe vorhanden sind, und das Vitamin demnach im Gegensatz zu der früheren Annahme 4 Doppelbindungen enthalten muß.

**Die Konstitution des Vitamins D<sub>2</sub>.** Der Beweis dafür, daß Vitamin D<sub>2</sub> ebenso wie Tachysterin 4 Doppelbindungen und 3 Ringe enthält, ergibt sich daraus, daß bei der Hydrierung mit Natrium und Alkohol aus beiden Verbindungen

die selbe Dihydroverbindung entsteht, in der mit Sicherheit 3 Doppelbindungen nachgewiesen werden konnten [v. REICHEL und DEPPE (66)]. Daß im Vitamin nicht mehr das 4-Ringsystem der Sterine vorliegt, zeigt auch der Befund von LETTRÉ (63), daß bei der Selendehydrierung des Vitamins niemals  $\gamma$ -Methylcyclopenteno-phenanthren gebildet wird, ein Kohlenwasserstoff, der bei der Dehydrierung von Verbindungen mit dem 4-Ringsystem der Sterine regelmäßig auftritt.



Das Vitamin D<sub>2</sub> enthält die unveränderte Seitenkette des Ergosterins mit der Doppelbindung am Kohlenstoffatom 22, wie das Auftreten von Methylisopropylacetaldehyd bei der Ozonisierung beweist. Aus der Lage der Ultraviolett-absorptionsbande und aus der Fähigkeit, Maleinsäureanhydrid zu addieren, ergibt sich, daß von den 3 Doppelbindungen des Ringsystems mindestens zwei in Konjugation stehen müssen.

Die Konstitutionsaufklärung des Vitamins D<sub>2</sub> gelang WINDAUS, THIELE und GRUNDMANN (75, 80) durch oxydativen Abbau. Das Prinzip dieses Abbaus besteht darin, 3 von den 4 Doppelbindungen des Vitamins vor oxydativem Angriff so zu schützen, daß die Spaltung in der Hauptsache nur an einer Doppelbindung erfolgen kann. Dadurch wird der Aufspaltung des Moleküls in viele schwer charakterisierbare Abbauprodukte vorgebeugt. Der oxydative Abbau wurde folgendermaßen durchgeführt. Nachdem die OH-Gruppe des Vitamins durch Acety-

lierung geschützt worden war, wurde an die konjugierten Doppelbindungen Maleinsäureanhydrid addiert, und das so erhaltene Additionsprodukt, das aus einem Gemisch von zwei Isomeren bestand, nach Aufspaltung des Anhydridringes und Veresterung der dabei entstandenen beiden COOH-Gruppen und nach Hydrierung der Seitenkettendoppelbindung (III) der Ozonspaltung unterworfen. Dabei entstand ein gesättigtes Keton, von der Bruttoformel  $C_{19}H_{34}O$ , das durch ein kristallisiertes Oxim (Schmp.  $129,5^{\circ}$ ) und ein Semicarbazon (Schmp.  $225^{\circ}$ ) charakterisiert werden konnte. Aus der Bruttoformel des Ketons und seinem Wasserstoffreichtum ergibt sich, daß es zwei Ringe und die aliphatische Seitenkette des Vitamins enthalten muß. Die beiden Ringe des Ketons müssen also die Ringe C und D des Vitamins sein. Das Vorhandensein einer Ketogruppe im Abbauprodukt zeigt, daß im Vitamin der Ring C am Kohlenstoffatom 8 durch eine Doppelbindung mit dem Rest des Moleküls verknüpft sein muß. Dem Abbauprodukt kommt die Formel (IV) zu. Aus seiner Konstitution ergibt sich, daß bei der photochemischen Umwandlung des Ergosterins bzw. Lumisterins eine Aufspaltung des Ringes B zwischen Kohlenstoffatom 9 und 10 stattfinden muß.

Die andere Hälfte des Moleküls wurde auf folgendem Wege aufgeklärt. Acetyl-vitamin-maleinsäure-dimethylester bzw. Vitaminmaleinsäure wurde sowohl mit Palladium als auch mit Selen dehydriert. Die Palladiumdehydrierung ergab Naphthalin und  $\beta$ -Naphthoesäure, die Selendehydrierung 2,3-Dimethylnaphthalin (VII). Die Methylgruppen sind, wie Modellversuche ergaben, aus den COOH-Gruppen entstanden. Durch Addition von Maleinsäureanhydrid an die konjugierten Doppelbindungen des Vitamins muß also ein carboxylhaltiger Hydronaphthalinkern entstanden sein. Das ist aber nur möglich, wenn die Addition an den Kohlenstoffatomen  $C_6$  und  $C_{18}$  erfolgt, die beiden addierenden Doppelbindungen also zwischen  $C_{10}$  und  $C_{18}$  sowie zwischen  $C_5$  und  $C_6$  liegen [Formel (I)].

Damit ist die Konstitution des Vitamins  $D_2$  im Sinne der Formel (I) aufgeklärt. Die bei der Öffnung von Ring B entstandene  $=CH_2$ -Gruppe am C-Atom 10 konnte von WINDAUS und GRUNDMANN (75) durch Ozonabbau des Vitamins als Formaldehyd abgespalten und nachgewiesen werden. Bei der Oxydation des Vitamins mit Kaliumpermanganat entstand ein Keton  $C_{19}H_{32}O$  (II), das sich durch Hydrierung in das von WINDAUS und THIELE (80) erhaltene Keton  $C_{19}H_{34}O$  (IV) überführen ließ. Die Oxydation verläuft also beim Vitamin selber genau so wie beim 22-Dihydro-vitamin-maleinsäure-additionsprodukt (III), es tritt Spaltung am C-Atom 8 ein, wobei ein Keton entsteht, das noch die unveränderte Seitenkette des Vitamins mit der Doppelbindung enthält. Als zweites Abbauprodukt tritt bei der direkten Oxydation des Vitamins infolge Aufspaltung der Doppelbindung in der Seitenkette außer dem Keton auch noch eine Ketosäure auf, der die Formel (VI) zukommt.

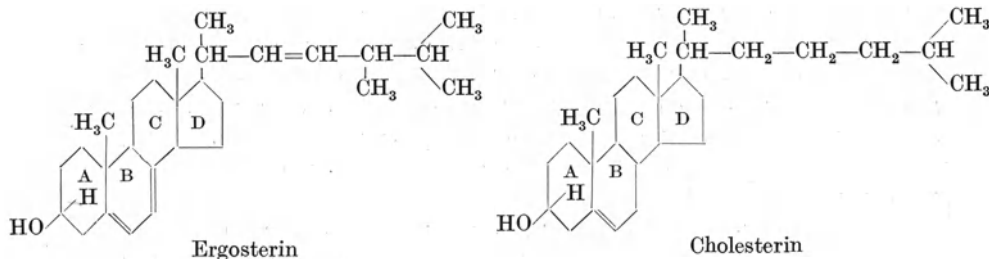
Bei sehr vorsichtiger Oxydation des Vitamins mit Chromsäure kann, wie HEILBRON und Mitarbeiter (57) fanden, die Oxydation auch an der Doppelbindung zwischen Kohlenstoffatom 5 und 6 erfolgen, wobei ein Aldehyd  $C_{21}H_{34}O$  (V) entsteht, der als Semicarbazon charakterisiert werden konnte. Dieser Befund ist eine wertvolle Stütze für die von WINDAUS aufgestellte Konstitutionsformel des Vitamins  $D_2$ , die in allen Einzelheiten gesichert ist. Es sei erwähnt, daß diese Formel nach BERNAL (42) nicht mit den Ergebnissen röntgenoskopischer Messungen übereinstimmt. Röntgenoskopische Messungen sind gewiß ein erwünschtes

Hilfsmittel bei Konstitutionsermittlungen. Wenn die Ergebnisse aber mit eindeutigen chemischen Befunden in Widerspruch stehen, wird man der Beweiskraft chemischer Ergebnisse den Vorzug geben müssen.

**Vitamin D<sub>3</sub>.** Nachdem die Konstitutionsaufklärung des Ergosterins gelungen war (WINDAUS), ergab sich die wichtige Aufgabe, festzustellen, wie weit die Aktivierbarkeit des Ergosterins von seiner Konstitution abhängig ist. Da bei der Umwandlung des Ergosterins in das Vitamin D<sub>2</sub> die Seitenkette unverändert bleibt, wurde zunächst untersucht, ob die Doppelbindung in der Seitenkette für die Überführung des Provitamins ins Vitamin von Bedeutung ist. Es gelang WINDAUS und LANGER (76), diese Doppelbindung ohne sonstige Veränderung des Moleküls zu hydrieren und zu zeigen, daß dieses 22-Dihydro-ergosterin ebenfalls noch die Eigenschaften eines Provitamins besitzt. Eine Doppelbindung in der Seitenkette ist also für die antirachitische Aktivierbarkeit nicht unbedingt erforderlich.

Dieses Ergebnis führte dazu, weitere Veränderungen an der Seitenkette des Ergosterins vorzunehmen und ihren Einfluß auf die antirachitische Wirkung der entsprechenden Bestrahlungsprodukte zu untersuchen. Da solche Veränderungen durch chemische Behandlung des Ergosterins kaum zu erreichen sind, wurde ein indirekter Weg eingeschlagen.

Cholesterin unterscheidet sich von Ergosterin, wie die Formeln

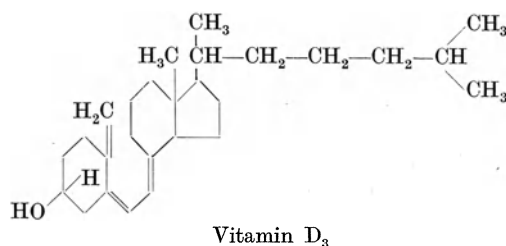
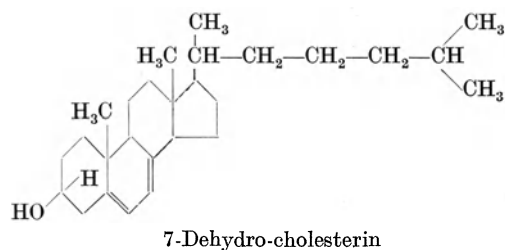


zeigen, in zweifacher Hinsicht. Es fehlt ihm in Ring B die zweite Doppelbindung, und es besitzt eine Seitenkette, die keine Doppelbindung enthält und um eine CH<sub>2</sub>-Gruppe kleiner ist. Einführung einer zweiten Doppelbindung in das Cholesterin zwischen C-Atom 7 und 8 führt zu einem Sterin, das sich vom Ergosterin nur durch seine Seitenkette unterscheidet und demnach für die erwähnten Untersuchungen über Konstitution und Vitaminwirkung von großem Interesse war. Die Darstellung eines solchen Cholesterinderivates, des 7-Dehydro-cholesterins, gelang WINDAUS, LETTRÉ und SCHENCK (77). Die Ultraviolettbestrahlung lieferte ein antirachitisch wirksames Umwandlungsprodukt, das an der Ratte dem Vitamin D<sub>2</sub> gleichwertig, bei der Hühnerrachitis dagegen vielfach überlegen war. Aus dem rohen Bestrahlungsprodukt konnte das neue Vitamin, das die Bezeichnung D<sub>3</sub> erhalten hat, zunächst als krystallisierter 3,5-Dinitrobenzoesäure-ester abgetrennt werden [WINDAUS, SCHENCK und v. WERDER (79)]. Gelbe Nadeln, Schmp. 129°,  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +100^\circ$  (Chloroform). Aus diesem Ester wurde von SCHENCK (67) das Vitamin D<sub>3</sub> in reinem krystallisierten Zustande dargestellt. Es schmilzt bei 82–84° und zeigt im Ultravioletten bei 265 m $\mu$  das gleiche Absorptionsmaximum wie Vitamin D<sub>2</sub>. Ebenso wie dieses ist es aus alkoholischer Lösung mit Digitonin nicht fällbar. Spez. Drehungsvermögen  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +83,3^\circ$  (Aceton). Die Wirksamkeit im Rattenschutzversuch ist ebenso groß wie beim Vitamin D<sub>2</sub>.



Vitamin  $D_3$  besitzt also wie Vitamin  $D_2$  eine Wirksamkeit von 40000 internationalen Einheiten im Milligramm. Im Kükenversuch ist Vitamin  $D_3$  dem Vitamin  $D_2$  weit überlegen. Die Schutzdosis für Küken beträgt 0,2  $\gamma$ . Der Wert für die verträgliche Grenzdosis wurde an der Maus zu 60—100  $\gamma$  gefunden und stimmt innerhalb der Fehlergrenzen mit der Grenzdosis für Vitamin  $D_2$  überein.

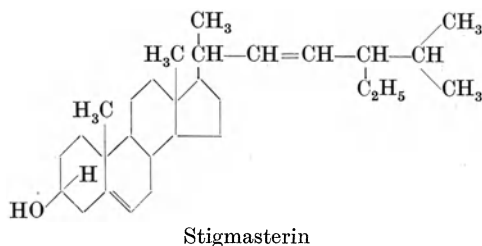
Auf Grund der Konstitution des 7-Dehydro-cholesterins kommt dem Vitamin  $D_3$  in Analogie zum Vitamin  $D_2$  die nebenstehende Konstitution zu (WINDAUS).



**Vitamin  $D_4$ .** Das oben erwähnte, zuerst von WINDAUS und LANGER (76) erhaltene antirachitisch wirksame Bestrahlungsprodukt aus 22-Dihydroergosterin wurde von WINDAUS und TRAUTMANN (81) in reiner kristallisierter Form dargestellt und als Vitamin  $D_4$  bezeichnet.

Vitamin  $D_4$  kristallisiert in farblosen, blättchenförmigen Krystallen vom Schmp. 107—108° und zeigt die spezifische Drehung  $[\alpha]_D^{20} = + 89,3^{\circ}$  (Aceton). Im Ultravioletten zeigt es eine Absorptionsbande bei 265  $m\mu$  von der gleichen Höhe wie Vitamin  $D_2$  und  $D_3$ . Die Wirksamkeit im Rattenversuch ist ungefähr halb so groß wie die des Vitamins  $D_2$  (20—30000 internationale Einheiten im Milligramm). Im Hühnchenversuch beträgt die Schutzdosis 1  $\gamma$ . In seiner Wirksamkeit bei der Hühnerrachitis steht das Vitamin  $D_4$  also zwischen dem  $D_2$  und  $D_3$ . Bei der Veresterung des neuen Vitamins mit 3,5-Dinitrobenzoesäure entsteht ein in gelben Nadeln kristallisierender Ester vom Schmp. 135—136° und der spezifischen Drehung  $[\alpha]_D^{20} = + 94,5^{\circ}$  (Aceton).

**Vitamin D aus Sitosterin.** Nach der Überführung des 7-Dehydrocholesterins in Vitamin  $D_3$  lag es nahe, auch aus den beiden Phytosterinen Sitosterin und Stigmasterin die entsprechenden 7-Dehydroverbindungen darzustellen und ihre photochemische Aktivierbarkeit zu untersuchen. Stigmasterin  $C_{29}H_{48}O$  unterscheidet sich vom Ergosterin in der Seitenkette nur dadurch, daß es am C-Atom 24 statt einer Methylgruppe eine Äthylgruppe trägt. Sitosterin kommt in der Pflanze als Gemisch von 3 Isomeren ( $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ -Sitosterin) vor, deren Trennung außerordentlich mühselig ist. Für die Darstellung der 7-Dehydroverbindung wurde daher das Gemisch der Isomeren verwendet. Sitosterin, dem die Bruttoformel  $C_{29}H_{50}O$  zukommt, besitzt 23 C-Atome in derselben Anordnung wie das Cholesterin. Nicht in allen Einzelheiten bekannt ist der Aufbau der Seitenkette. Im Göttinger Laboratorium wurde von WUNDERLICH (83) das



7-Dehydrostosterin, von LINSERT (64) das 7-Dehydrostigmasterin dargestellt. 7-Dehydrostosterin geht bei der Bestrahlung in ein antirachitisches Produkt über, dessen wirksame Grenzdosis bei der Ratte und beim Huhn etwa 30mal kleiner ist als die des Vitamins  $D_2$ . Stigmasterin liefert überraschenderweise ein physiologisch inaktives Bestrahlungsprodukt. Das ist deswegen bemerkenswert, weil die konstitutionellen Unterschiede zwischen Ergosterin und Stigmasterin, wie oben erwähnt, außerordentlich gering sind.

**Konstitution und Wirksamkeit.** Die angeführten Arbeiten von WINDAUS und Mitarbeitern haben einen wichtigen Einblick in die Zusammenhänge zwischen Konstitution und physiologischer Wirksamkeit gegeben. Vorbedingung für die Aktivierbarkeit eines Sterins durch Ultraviolettbestrahlung sind zwei konjugierte Doppelbindungen in Ring B, welche dieselbe Lage haben müssen wie im Ergosterin. *Physiologische Wirksamkeit*, sei es Giftigkeit oder antirachitische Wirksamkeit, tritt erst ein, wenn Ring B geöffnet wird, ist also an das Vorliegen eines 3-Ring-Kohlenstoffskelets gebunden. Antirachitisch wirksam sind nur solche Stoffe, in deren 3-Ringsystem die 3 konjugierten Doppelbindungen dieselbe Lage aufweisen wie im Vitamin  $D_2$ . Verlagerung einer der 3 Doppelbindungen von der  $=CH_2$ -Gruppe in den Ring (Tachysterin) ist mit Verlust der antirachitischen Eigenschaften verbunden. Außerdem ist wichtig, daß die OH-Gruppe frei vorliegt. Verätherung oder Veresterung der OH-Gruppe mit körperfremden Säuren bringt die Vitamineigenschaften zum Verschwinden. Nur wenn die OH-Gruppe mit Säuren verestert ist, die durch die Enzyme des Organismus abgespalten werden können, wird auch bei der Verfütterung von Estern antirachitische Wirksamkeit beobachtet. Hinsichtlich des 3-Ringsystems ist die antirachitische Wirkung, soweit bekannt, streng konstitutionsspezifisch. Dagegen kann die aliphatische Seitenkette in gewissen Grenzen variiert werden, ohne daß qualitativ die antirachitische Wirksamkeit erlischt; doch ist die Konstitution der Seitenkette, wie die oben angeführten Befunde zeigen, wesentlich für die quantitative Wirksamkeit. Wie weit der Bau der Seitenkette von Einfluß auf die Resorption ist, muß noch untersucht werden. Es ist möglich, daß die verschiedene Höhe der Grenzdosen, die beim Vergleich der Vitamine am gleichen Versuchstier und besonders beim Vergleich an Ratte und Huhn beobachtet wird, wenigstens zum Teil auf Differenzen in der Resorbierbarkeit zurückzuführen ist.

**Das natürlich vorkommende antirachitische Vitamin.** Nachdem durch Bestrahlung des Ergosterins zum ersten Male reines antirachitisches Vitamin in krystallisierter Form dargestellt worden war, erhob sich die Frage, ob dieses Vitamin identisch ist mit dem natürlich vorkommenden antirachitischen Vitamin, wie es sich beispielsweise in den Fischtranen oder in der Butter findet. Versuche, diese Frage durch Isolierung des natürlichen Vitamins und Vergleich mit dem aus Ergosterin gewonnenen Vitamin  $D_2$  zu entscheiden, scheiterten zunächst an den großen experimentellen Schwierigkeiten, die sich einer solchen Isolierung des natürlichen Vitamins entgegenstellten. Aber auf indirektem Wege konnte die Frage nach der Identität entschieden werden. Bei der Verfütterung einer (in Ratteneinheiten gemessen) gleichen Menge von Vitamin  $D_2$  einerseits und Lebertranvitamin andererseits an rachitische Hühnchen ergab sich, daß beim Hühnchen das natürliche Vitamin dem Vitamin  $D_2$  weit überlegen ist. Dieser oft nachgeprüfte und bestätigte Vergleich, den man amerikanischen Forschern (65) verdankt, hat mit Sicherheit ergeben, daß das Lebertranvitamin nicht identisch

ist mit Vitamin D<sub>2</sub>. Aufklärung über die Konstitution des Lebertranvitamins brachte die Isolierung, die BROCKMANN (48) gelang. Aus Thunfischleberöl konnte das antirachitische Vitamin als krystallisierter 3,5-Dinitro-benzoesäureester abgetrennt werden. Dieser Ester erwies sich als identisch mit dem 3,5-Dinitro-benzoesäureester des Vitamins D<sub>3</sub>, das von WINDAUS, SCHENCK und v. WERDER (79) durch Bestrahlung des 7-Dehydrocholesterins dargestellt worden war. Da die Konstitution des Vitamins D<sub>3</sub> von WINDAUS (79) aufgeklärt ist, wird damit also gleichzeitig die Konstitution des natürlichen D-Vitamins festgelegt. Ein genauer biologischer Vergleich des Vitamins D<sub>3</sub> aus Lebertran und aus 7-Dehydrocholesterin ist von GRAB (54) durchgeführt und hat völlige Übereinstimmung im biologischen Verhalten an Ratte und Huhn ergeben.

Zu entscheiden ist noch die Frage, ob Vitamin D<sub>3</sub> das einzige natürliche antirachitische Vitamin ist. Der Befund, daß 7-Dehydrostosterin als Provitamin fungieren kann, läßt es wahrscheinlich erscheinen, daß auch das entsprechende Vitamin in Pflanzen vorkommt, und ebenso ist mit einem natürlichen Vorkommen von Vitamin D<sub>2</sub> bei den Lebewesen zu rechnen, denen Ergosterin zugänglich ist. Von BILLS (45) ist die Ansicht vertreten, daß in der Natur, besonders in den Leberölen der Fische, mehrere D-Vitamine mit verschiedener Wirksamkeit vorkommen können. So soll nach diesem Autor Dorschlebertran bei der Hühner-rachitis wirksamer sein als die gleiche Anzahl Ratteneinheiten Thunfischleberöl. Heilbuttlebertran dagegen soll dem Dorschlebertran ähnlich sein. Demnach läge im Dorschlebertran und Heilbuttlebertran ein noch unbekanntes D-Vitamin vor, das bei der Hühner-rachitis noch wirksamer ist als Vitamin D<sub>3</sub>. Nach HAMANN und STEENBOCK (56) soll dagegen die Wirksamkeit von Heilbuttleberöl der des Thunfischöles gleich sein.

Da der Dorschtran sehr viel ärmer an Vitamin D ist als Heilbutttran und die Vitaminisolierung aus Dorschtran demnach sehr schwierig ist, wurde von BROCKMANN (48a) zunächst das antirachitische Vitamin aus Heilbuttleberöl isoliert. Es ist identisch mit dem Vitamin D<sub>3</sub>. Anhaltspunkte für das Vorhandensein eines zweiten antirachitischen Vitamins wurden nicht gefunden. Ebenso konnte aus dem Leberöl von japanischem Bluefin Thune, dessen zoologische Verwandtschaft mit dem Thunfisch nicht geklärt ist, Vitamin D<sub>3</sub> isoliert werden [BROCKMANN und BUSSE (49a)].

Vergleichende Versuche von GRAB (54) an Ratten und Hühnern zeigen, daß die Auswertung der antirachitischen Wirksamkeit im Hühner-versuch mit großen Versuchsfehlern behaftet ist. Wenn also die Differenzen verschiedener Leberöle bei Ratte und Huhn nicht sicher außerhalb der Fehlergrenze liegen, ist eine Entscheidung, ob verschiedene Vitamine vorliegen, auf biologischem Wege nicht herbeizuführen, sondern nur durch Isolierung der Vitamine.

Ungeklärt ist die Frage, woher die im Verhältnis zu anderen D-Vitaminvorkommen großen Mengen D-Vitamin der Fischlebern stammen. Da eine Entstehung durch Bestrahlung eines Provitamins im Fisch sehr unwahrscheinlich ist, muß entweder fertig gebildetes Vitamin aus bestrahlter Nahrung aufgenommen und gespeichert werden oder eine Synthese ohne Mitwirkung des Lichtes im Fisch oder in der Nahrung des Fisches angenommen werden. Eine Entscheidung können nur Fütterungsversuche erbringen, deren Durchführung nicht einfach ist.

**Die natürlichen Provitamine.** Die Tatsache, daß Rohsterin tierischer und pflanzlicher Herkunft im Gegensatz zu sorgfältig gereinigten Sterinen durch

Ultraviolettbestrahlung aktivierbar ist und der Befund, daß diese Aktivierbarkeit auf einer Beimengung beruht, deren Absorptionsspektrum genau mit dem des Ergosterins übereinstimmt, hat zur Entdeckung der Provitamineigenschaften des Ergosterins geführt und die Darstellung des kristallisierten Vitamins  $D_2$  ermöglicht. Ob die für die Aktivierbarkeit verantwortliche Verunreinigung des Rohsterins Ergosterin oder ein dem Ergosterin sehr ähnlicher Stoff war, ließ sich, wie WINDAUS (84) ausdrücklich betonte, auf Grund der spektroskopischen Befunde nicht mit Sicherheit entscheiden. Der erste Beweis, daß das Provitamin tierischer Sterine mit Ergosterin nicht identisch sein kann, wurde von amerikanischen Forschern auf physiologischem Wege erbracht [WADDELL (72)]. Durch Verfütterung von bestrahltem Cholesterin und bestrahltem Ergosterin an Hühnchen konnte gezeigt werden, daß, gemessen in Ratteneinheiten, gleiche Mengen beider Bestrahlungsprodukte bei der Hühnerrachitis sehr verschieden wirken, und zwar erwies sich das Bestrahlungsprodukt des Cholesterins dem Produkt aus Ergosterin als weit überlegen. Damit war gezeigt, daß das in tierischem Sterin vorhandene Provitamin kein Ergosterin sein konnte. Der Befund von WINDAUS, daß nicht nur Ergosterin, sondern auch dessen 22-Dihydroderivat und weiter 7-Dehydrocholesterin und 7-Dehydrositosterin antirachitisch aktivierbar sind, gab der Erforschung der natürlichen Provitamine einen neuen Impuls. Eine sichere Entscheidung über die Natur dieser Provitamine war nur durch Isolierung zu erbringen, die wegen des sehr kleinen Provitamingehaltes mit großen Schwierigkeiten verbunden ist.

Der Provitamingehalt von Cholesterin aus Gallensteinen und aus Pferdehirn beträgt 0,02%, so daß ein solches Ausgangsmaterial für die Isolierung nicht in Frage kam. Der erste Isolierungsversuch wurde von WINDAUS und STANGE (78) mit Eiercholesterin als Ausgangsmaterial durchgeführt, das, wie die spektroskopische Untersuchung ergab, den verhältnismäßig hohen Provitamingehalt von 0,18% aufwies. Die außerordentlich mühselige Abtrennung, die mit Hilfe fraktionierter Adsorption an Aluminium-oxyd durchgeführt wurde, ergab das Vorliegen von Ergosterin. Dieser Befund, der in Widerspruch zu den oben angeführten physiologischen Versuchen steht, erklärt sich dadurch, daß im Gegensatz zum Säugetier das Huhn imstande ist, Ergosterin aus der Nahrung zu resorbieren und ins Ei zu überführen. Das aus dem Eiercholesterin isolierte Ergosterin stammte demnach zweifellos aus der pflanzlichen Nahrung des Huhnes (Hefe). Es mußte also nach einem anderen Ausgangsmaterial gesucht werden. Während, wie die Tabelle 1 zeigt, das Cholesterin der meisten Säugetierorgane arm an Provitamin ist,

Tabelle 1.

Rinderhirn . . . . .	0,016 %	Wolf fett . . . . .	0,06 %
Kalbslunge . . . . .	0,025 %	Kalbsbries . . . . .	0,07 %
Kalbsherz . . . . .	0,032 %	Kuhplacenta . . . . .	0,18 %
Rehirn . . . . .	0,033 %	Rinderpankreas . . . . .	0,18 %
Kuhmilz . . . . .	0,045 %		

ergab nach HENTSCHEL und SCHINDEL (59) Sterin aus der Haut des Säuglings 0,15%, Sterin aus der Haut des Erwachsenen 0,42% Provitamin. Da die Aktivierung des Provitamins durch Bestrahlung nur an der Körperoberfläche stattfinden kann, ist die Anreicherung des Provitamins in der Haut ein sinnvoller Vorgang. Bei der systematischen Untersuchung der Sterine aus der Haut verschiedener

Tabelle 2.

Rehhaut . . . . .	0,16 %	Wildschweinhaut . . . . .	1,60 %
Kuhhaut . . . . .	0,18 %	Rattenhaut . . . . .	1,47; 2,36 %
Kalbshaut . . . . .	0,68 %	Schweinhaut . . . . .	2,9; 4,64; 5,03; 5,9 %
Mäusehaut . . . . .	0,87 %		

Säugetiere fanden WINDAUS und BOCK (73), wie vorstehende Tabelle zeigt, einen Provitamingehalt, der bei einigen Tieren, so besonders beim Schwein, recht groß ist. Bei der Verarbeitung von 30 g Cholesterin, das aus 100 kg Schweineschwarten dargestellt war, gelang es WINDAUS und BOCK, das Provitamin durch fraktionierte Adsorption an Aluminiumoxyd in reiner Form abzutrennen und als 7-Dehydrocholesterin zu identifizieren. Das Provitamin aus dem Sterin der Wirbeltiere ist also im allgemeinen nicht Ergosterin, sondern 7-Dehydrocholesterin, aus dem bei der Bestrahlung in der Haut Vitamin D<sub>3</sub> entsteht. Damit sind die oben erwähnten Befunde über die verschiedene Wirksamkeit von bestrahltem Rohcholesterin und Ergosterin bei Ratte und Huhn aufgeklärt. Von BOER, VAN WIJK und VAN NIEKERK (47) wurde ebenfalls 7-Dehydrocholesterin als natürliches Provitamin aufgefunden, als Ausgangsmaterial diente ein Sterin, dessen Herkunft nicht angegeben ist.

Von anderen Vertebraten wurden von WINDAUS (82) hauptsächlich die Sterine der Fische auf ihren Provitamingehalt untersucht. Während die Fische sich durch ihren Reichtum an Vitamin vor allen anderen Tieren auszeichnen, ist auffallenderweise der Provitamingehalt ihrer Sterine, wie die folgende Tabelle 3 zeigt, mit Ausnahme des japanischen Thunfisches, nur gering.

Tabelle 3.

Heringsmilch . . . . .	0,04 %	Heringsrogen . . . . .	0,12 %
Leber vom Bluefin Thune . . . . .	0,04 %	Aalhaut . . . . .	0,12 %
Heringstran . . . . .	0,05 %	Dorschlebertran . . . . .	0,44 %
Heilbuttlertran . . . . .	0,08 %	Landfrosch . . . . .	0,88 %
Hailebertran . . . . .	0,10 %	Leber vom japanischen Thunfisch	1,12 %

Interessant sind die Befunde von WINDAUS (82) über den Provitamingehalt der Wirbellosen, über den bisher nichts bekannt war. Wie die Tabelle 4 zeigt, ist ihr Provitamingehalt außerordentlich hoch.

Tabelle 4.

Weinbergschnecke, <i>Helix pomatia</i>	9,32 %	Wellhornschnecke, <i>Buccinum undatum</i>	17,2; 27,5 %
Uferschnecke, <i>Litorina litorea</i>	9,56 %	Miesmuscheln . . . . .	8,9—9,3 %
Schwarze Wegschnecke, <i>Arion</i>	11,9 %	Sepia . . . . .	1,66 %
Archidoris tuberculata . . . . .	15,0 %		
Rote Wegschnecke, <i>Arion empiricorum</i>	19—25 %		

Aus dem Rohsterin der roten Wegschnecke konnte das Provitamin in reiner Form abgetrennt und als Ergosterin identifiziert werden. Ob dieses Ergosterin aus der Pilznahrung der Schnecken stammt und dann gespeichert wird, oder ob es auch wie das Cholesterin, das den Hauptbestandteil des Schneckensterins ausmacht, synthetisiert wird, ist noch nicht bekannt. Daß nicht bei allen Schnecken das Provitamin Ergosterin ist, zeigt der überraschende Befund von WINDAUS und WETTER (82), daß die große Menge Provitamin in der Wellhornschnecke aus

7-Dehydro-cholesterin besteht. Über den Steringehalt anderer Tierarten geben die beiden letzten Tabellen 5 und 6 Auskunft. Der hohe Provitamingehalt des

Tabelle 5.

Regenwurm . . . . .	22,8 %	Sandwurm, <i>Arenicola marina</i> .	3,68; 2,7 %
Blutegel . . . . .	3,5 %	Borstenwurm, <i>Nereis virius</i>	3,05 %

Tabelle 6.

Mehlwürmer . . . . .	15,4 %	Wasserflöhe, <i>Daphnie</i> . . . . .	0,75 %
Engerlinge . . . . .	8,9 %	Seidenraupenpuppen . . . . .	0,57 %
Wollhandkrabbe . . . . .	4,28 %	Garneelen . . . . .	0,45 %
Kiefernspinnerruppen . . . . .	2,21 %	Taschenkrebse, <i>Cancer pagurus</i> .	0,32 %

Regenwurmes ist auf Ergosterin zurückzuführen. Bemerkenswert ist, wie WINDAUS (82) hervorhebt, daß im Rohsterin der Wirbellosen der Provitamingehalt oft tausendmal so groß ist wie bei den meisten Wirbeltieren. Über den Provitamingehalt von Avertebraten erschien gleichzeitig mit den Arbeiten von WINDAUS eine Arbeit von GILLAM und HELBRON (53).

Nach den Befunden amerikanischer Forscher soll Cholesterin, das wiederholt an Tierkohle adsorbiert oder dreimal bromiert worden war, noch durch Bestrahlung aktivierbar sein [BILLS (43, 45)]. Durch Erhitzen von gereinigtem Cholesterin wurde dessen Aktivierbarkeit um das 25fache erhöht [KOCH (61)]. Ebenso läßt sich die Aktivierbarkeit durch milde Oxydationsmittel erhöhen. Wahrscheinlich ist diese Aktivierbarkeit dadurch zu erklären, daß bei den geschilderten verschiedenen Behandlungsweisen des reinen Cholesterins durch Dehydrierung in kleiner Menge 7-Dehydro-cholesterin entsteht.

**Bestimmungsmethoden.** *Biologische Methoden:* Die biologischen Testmethoden sind so gut durchgearbeitet, daß in den letzten Jahren keine wesentlichen Neuerungen zu verzeichnen sind. Eine Zusammenstellung über die Methodik findet sich bei LÜTTRINGHAUS. Es ist vorgeschlagen worden, den Test dadurch zu vereinfachen, daß das zu prüfende Präparat nur einmalig in einer größeren Dosis verfüttert wird [EDWARDS (52)], doch ist die Brauchbarkeit dieser Methodik umstritten [BACCHARACH (41)]. Eine eingehende Beschreibung der Austestung am Hühnchen und Diskussion der Fehler findet sich bei GRAB (54). Nach TABOR und Mitarbeitern (70) bewirken größere Gaben von A-Vitamin an die Versuchstiere stärkere Rachitis.

*Colorimetrische Bestimmungsmethoden:* Eine Methode zur colorimetrischen Bestimmung von D-Vitamin ist von BROCKMANN und CHEN (49) ausgearbeitet. Sie beruht darauf, daß die starke Absorptionsbande bei 500 m $\mu$ , die in einer mit Antimon-trichlorid versetzten Vitaminlösung auftritt, mit Hilfe eines Keilcolorimeters und eines Spektroskopes ausgemessen wird. Die Bestimmung kann auch mit Hilfe eines Stufenphotometers ausgeführt werden. Der Vitamingehalt der im Handel befindlichen Vitaminlösungen läßt sich gut bestimmen. Gegenwart von A-Vitamin bis zur 6—7 fachen Menge des anwesenden D-Vitamins stört nicht. Die Methode hat bei der Anreicherung von D-Vitamin in Leberölen gute Dienste geleistet, versagt aber bei der Bestimmung sehr kleiner Mengen von D-Vitamin in gewöhnlichen Lebertranen. In solchen Fällen wird der biologische Test kaum durch eine colorimetrische Methode zu ersetzen sein.

Eine andere colorimetrische Methode ist von HALDEN und TZONI (55) angegeben worden. Als Reagens wird wasserfreies Aluminiumchlorid in absolut

alkoholischer Lösung verwendet, wobei eine violettrote Färbung entsteht, die im Stufenphotometer oder im Colorimeter ausgemessen wird. Die Methode ist nicht anwendbar bei öligen Lösungen und bei Gegenwart von A-Vitamin. Die Methode von BROCKMANN ist von EMMERIE und VAN EEKELEN (52a) nachgeprüft und bestätigt worden.

**Standardisierung.** 1 internationale Vitamin D-Einheit entspricht der Wirksamkeit von 1 mg der internationalen Standardlösung, oder 0,025  $\gamma$  kristallisiertem Vitamin D<sub>2</sub>. 1 mg kristallisiertes Vitamin D<sub>2</sub> besitzt demnach eine Wirksamkeit von 40000 IE. Die Rattenschutzdosis RSD ist die Menge Vitamin, die im Schutzversuch bei mindestens 80% der rachitogen ernährten Ratten normales Knochenwachstum gewährleistet (0,02—0,03  $\gamma$  täglich).

Die für den Säugling notwendige D-Vitaminmenge wird von SHELLING und HOPPER (68) mit 15—20 Tropfen Viosterol (5 Tropfen entsprechen 1125 IE) angegeben. Nach JUSATZ (60) braucht der erwachsene Mensch 0,002 mg D-Vitamin täglich.

#### Vitamin E. (Antisterilitätsvitamin.)

Im Vergleich zu anderen Vitaminen sind unsere Kenntnisse vom Vitamin E immer noch dürftig. Der biologische Test an der Ratte ist langwierig und umständlich. Die Erforschung wird dadurch sehr erschwert. Ob Vitamin E auch für den Menschen die Stellung eines funktionswichtigen Wirkstoffes einnimmt, erscheint noch nicht erwiesen. Doch haben Vitamin E-Konzentrate bereits Eingang in die Therapie gefunden. Bei einer Reihe Fälle waren günstige Ergebnisse zu verzeichnen (z. B. bei Neigung zu Frühgeburten, bei habituellem Abort). Hochkonzentrierte E-Präparate sind als Vitamin *E-Promonta*, *Fertilol*, *Fertilam MCO* und *Eviron*, MERCK im Handel.

**Chemisches Verhalten.** Von verschiedenen Seiten wurden Vitamin E-Präparate bereitet (89). Sie stellen farblose bis gelbliche zähe Öle dar, die in Wasser unlöslich sind, löslich dagegen in Alkohol und Äther. Ihre Zusammensetzung entspricht etwa C<sub>30</sub>H<sub>50</sub>O<sub>2</sub> oder C<sub>20</sub>H<sub>48</sub>O<sub>2</sub>. 1935 fanden DRUMMOND und Mitarbeiter (86), daß die wirksamsten Fraktionen aus dem Unverseifbaren des Weizenkeimöles in täglichen Dosen von 0,1 mg bei der Ratte Wirkung zeigten. Sie isolierten daraus Sitosterin, Dihydsitosterin, Ergosterin, Dihydroergosterin, Lutein, Kryptoxanthin,  $\beta$ -Amyrin, Squalen, einen neuen Kohlenwasserstoff C<sub>18</sub>H<sub>32</sub>(?) und ein Carotinoid. Für die physiologische Aktivität ist wohl keine dieser Verbindungen verantwortlich.

Nach DRUMMOND (86) enthält die wirksame Substanz 2 Hydroxyle und etwa 3 Doppelbindungen. Das Molekulargewicht soll ungefähr 440 betragen. Die aktive Fraktion hat ein Maximum der Absorption bei 294 m $\mu$  und ein Minimum bei 267 m $\mu$ . Zwischen Wirksamkeit und Intensität der Bande scheint ein Zusammenhang zu bestehen. Auch OLCOTT (91) hat im Absorptionsspektrum von E-Konzentraten aus Weizenkeim- und Baumwollsaatöl eine Bande bei 294 m $\mu$  feststellen können; doch ordnet er sie einer Substanz zu, die schwer vom Vitamin abtrennbar ist. OLCOTT (91) findet ebenfalls Hydroxylgruppen, welche mit Essigsäure und Benzoesäure biologische aktive Ester bilden. Methyl- und Äthyläther, sowie das Urethan sind unwirksam. In einer anderen Untersuchung zeigte OLCOTT (90), daß Vitamin E durch Ozon, Benzopersäure, K-Amid, K-Äthylat und Chlor zerstört wird. Chlorierte und bromierte Präparate werden durch Kochen

mit Zink und Salzsäure wieder reaktiviert. Bromwasserstoffsäure greift das Vitamin nicht an. Durch Hydrierung des Konzentrates schwindet weder die Jodzahl vollständig, noch tritt Inaktivierung ein.

Eine Erweiterung der Kenntnis des E-Vitamins brachten Arbeiten aus dem EVANSSchen Arbeitskreis (88). EVANS und Mitarbeiter isolierten aus Weizenkeimöl einen Alkohol,  $\alpha$ -Tocopherol<sup>1</sup>, welcher Vitamin E-Eigenschaft besitzt. Aus dem Unverseifbaren des Weizenkeimöls erhielt EVANS 3 Allophanate. Das erste schmolz bei 250°. Der daraus gewonnene Alkohol war biologisch inaktiv. Das 2. Allophanat (F. 138°) war gut kristallisiert. Die Analyse entsprach dem Monoallophanat eines Alkohols C<sub>25</sub>H<sub>50</sub>O<sub>2</sub>. Der freie Alkohol ( $\beta$ -Tocopherol) ließ eine gewisse E-Wirkung erkennen. Aus dem letzten Allophanat (F. 158—160°) konnte ein kristallisierter Alkohol,  $\alpha$ -Tocopherol, erhalten werden. Er bewirkte, wenn er E-frei ernährten Ratten in einer einzigen Dosis von 3 mg gegeben wurde, wieder normale Austragung von Jungen. Das Ultraviolettpektrum zeigt ein Maximum bei 2980 Å. Ein p-Nitrophenylurethan (F. 129—131°) hat eine Zusammensetzung, welche einem Alkohol C<sub>25</sub>H<sub>50</sub>O<sub>2</sub> entspricht.

In ähnlicher Weise wurden aus Baumwollsaamenöl 4 Allophanate (87) isoliert. Der Alkohol des einen Allophanates ist nach Schmelzpunkt des Allophanates, Mischschmelzpunkt mit dem Allophanat des  $\alpha$ -Tocopherols, sowie nach dem Spektrum im Ultravioletten und nach den physiologischen Eigenschaften mit  $\alpha$ -Tocopherol identisch.

**E-Avitaminose.** Es vergehen mehrere Wochen, bis sich die Anzeichen einer E-Avitaminose bemerkbar machen. Die in den Organen gespeicherten E-Vorräte werden sehr langsam verbraucht. Beim männlichen Tier zeigten sich Veränderungen an den Spermien, an den Samenkanälchen usw.; in späteren Stadien wird das Haarkleid eunuchoid. Eine Auswirkung des Vitamin E-Mangels macht sich beim weiblichen Tier nur an Placenta und Embryo bemerkbar. Dagegen bleiben Ovation, Befruchtung, Implantation des Eies normal. Der Genital-Zyklus ist ungestört. Im Anfang der Avitaminose werden die Jungen noch ausgetragen, aber zum Teil tot geboren. Bei der folgenden Gravidität kommen nur noch wenige Tiere tot zur Welt. Während der 3. Gravidität findet Resorption des Fetus statt. Die Resorption ist am charakteristischen Verlauf der Gewichtskurve erkennbar. Beim Test prüft man, ob nach einmaliger Gabe der zu untersuchenden Substanz die Resorptionssterilität verhütet wird. Man bevorzugt den *kurativen Test* nach EVANS. Auch im *prophylaktischen Test* kann eine Auswertung erfolgen.

**Vorkommen.** Verhältnismäßig reich an Vitamin E sind Weizenkeimlinge, Baumwollsaamen, Erdnüsse und Brunnenkresse. Weiterhin findet es sich in Gemüsen, Salat, Erbsen, Gerste, Hafer, Reis, in Cocosnuß-, Palmen-, Leinen-, und Sojaöl. Mehl enthält kein Vitamin E. Dagegen wurde es in Organen und Geweben nachgewiesen: Milz, Pankreas, Placenta, Hypophysenvorderlappen. Der E-Gehalt des Hühnereies hängt stark von dem des Futters ab [BARNUM (85)]. Daneben wurde das Allophanat (F. 135—135,5°) eines Alkohols erhalten, der ebenfalls physiologisch sehr wirksam ist.

In einer kürzlich mitgeteilten Notiz berichtet FERNHOLZ (89a), daß durch thermische Spaltung (bei 350°) des  $\alpha$ -Tocopherols (aus Baumwollsaamenöl) neben einem öligen Destillat ein kristallisiertes Sublimat erhalten wurde. Letzteres

<sup>1</sup> tokos = Geburt, phero = gebären.



hatte die Zusammensetzung  $C_{10}H_{14}O_2$  und erwies sich als identisch mit Tetramethylhydrochinon (Durochinon); F. 230<sup>0</sup>.  $\alpha$ -Tocopherol stellt vielleicht einen Monoäther dieses substituierten Hydrochinons dar. Die Ultraviolettspektren des Hydrochinons und des  $\alpha$ -Tocopherols sind einander sehr ähnlich.

Nach OLCOTT und EMERSON (91a) wirken die drei Tocopherole, sowie ihre Allophanate als Antioxydantien. Auch diese Eigenschaft weist vielleicht auf phenolischen Charakter hin.

## B. Wasserlösliche Vitamine.

### Der Vitamin B-Komplex.

Der 1911 von C. FUNK aufgefundene, als Vitamin B bezeichnete Beriberi-Schutzstoff erwies sich in der Folgezeit mit zunehmender Verfeinerung der Untersuchungsmethoden als kein einheitlicher Stoff. 1925 unterschied man vom Antiberiberi-Vitamin das pellagraverhütende Vitamin B<sub>2</sub>. Auch B<sub>2</sub> war komplexer Natur. Es wurde aufgeteilt in das Wachstumsvitamin B<sub>2</sub> (Lactoflavin) und den die Rattenpellagra verhütenden Schutzstoff B<sub>6</sub>. Vielfach ordnet man dem B<sub>2</sub>-Komplex noch einen Faktor zu, dessen Fehlen in Zusammenhang mit dem Auftreten der perniziösen Anämie stehen soll (*extrinsic factor* von CASTLE). Weiter sind noch als zur Gruppe der B-Vitamine gehörig beschrieben worden: Vitamin B<sub>3</sub>, B<sub>4</sub>, B<sub>5</sub>, B<sub>7</sub> und der PP-Faktor. Sie werden von den Versuchstieren (Ratte, Taube) in verschiedenem Maße benötigt. Sie unterscheiden sich durch ihre Hitze- und Alkalistabilität. Von den B-Vitaminen, deren einziges gemeinsames Merkmal ihre Wasserlöslichkeit ist, kennt man die Konstitution des Aneurins und des Lactoflavins. Beide Vitamine sind auch synthetisiert worden. Die übrigen konnten noch nicht rein dargestellt werden. Die Erforschung der B-Gruppe ist durch den Umstand erschwert, daß die einzelnen Wirkstoffe für sich allein nicht immer ihre volle Wirkung entfalten. Erst in Verbindung mit den anderen Faktoren des B-Komplexes wird die maximale Wirkung erreicht. An einem Beispiel sei dies kurz gezeigt: Reines Lactoflavin bewirkt bei Ratten, die eine Grunddiät + B<sub>1</sub> erhalten, in täglichen Dosen von 12—20  $\gamma$  eine Wachstumszunahme von 6 g pro Woche. Zur Erzielung des normalen Wachstums ist noch ein Ergänzungsfaktor nötig, der in der Hefe enthalten ist (wahrscheinlich B<sub>4</sub> oder B<sub>6</sub>). Wird er in Form von Hefeeluat gleichzeitig zugeführt, dann erfolgt normales Wachstum mit 10—12 g Gewichtszunahme pro Woche. Ohne Zugabe von Vitamin B<sub>1</sub> und Hefesaft zur Grunddiät tritt bei B<sub>2</sub>-Gaben keine Gewichtszunahme ein.

### Vitamin B<sub>1</sub>. (Aneurin.)

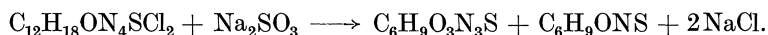
**Einleitung.** 1911 stellte C. FUNK (105, 106) aus Reiskleie die ersten kristallisierten Präparate dar, welche antineuritische Wirkungen zeigten. FUNK und Mitarbeiter, sowie verschiedene andere Forscher (103, 107, 119, 131) erkannten auch, daß die Krystallisate noch keineswegs einheitlich waren, sondern in mehrere wirksame Faktoren (durch Adsorption an Fullererde) aufgeteilt werden konnten. 1926 erhielten B. C. P. JANSEN und W. F. DONATH (111) aus Reiskleie ein kristallisiertes Produkt, dem sie die Formel  $C_6H_{10}ON_2$  erteilten. 1929 begann WINDAUS die Reindarstellung des Vitamins aus Hefe. 1932 stellten WINDAUS und Mitarbeiter (138, 146, 147) fest, daß Vitamin B<sub>1</sub> schwefelhaltig ist. Aus der Analyse des pikrolonsauren Salzes ergab sich die Formel  $C_{12}H_{18}ON_4S \cdot Cl_2$  (salz-

saures Salz). Gleichzeitig hatte man auch in anderen Laboratorien an der Isolierung und Reindarstellung gearbeitet. S. OHDAKE (124) fand als Summenformel  $C_{12}H_{16}O_2N_4S$  bzw.  $C_{12}H_{18}O_2N_4S$ , A. G. VAN VEEN (140)  $C_{12}H_{20}O_2N_4S$  und B. C. P. JANSEN (112)  $C_{12}H_{18}O_2N_4S$ . Konstitutionsaufklärung und Synthese bestätigten die von WINDAUS aufgestellte Summenformel.

**Konstitution und Synthese.** *Oxydativer Abbau mit Salpetersäure.* WINDAUS und Mitarbeiter (148) erhielten durch vorsichtige Oxydation des Vitamins (I) zwei Bruchstücke:  $C_5H_5O_2NS$  (II) und  $C_7H_{11}O_5N_3$  (III). (III) ist ein Äthylester, dem ein Pyrimidinkern zugrunde liegt. Die Veresterung erfolgte erst während der Aufarbeitung. Er bildet farblose Nadeln (aus Essigester), die zwischen  $146$ — $153^\circ$  unter Zersetzung schmelzen. Die Konstitution ist noch nicht genau bekannt. Für die Aufklärung der Konstitution des Aneurins blieb diese Verbindung ohne Bedeutung.

Das Spaltstück (II) ist eine Säure. Die wäßrige Lösung rötet Lackmus. Mit Diazomethan wird ein Ester erhalten (F.  $73$ — $74^\circ$ ). Außer in Wasser ist die Verbindung leicht löslich in verdünnten Säuren und Alkalien. Beim Erwärmen mit starkem Alkali werden, analog wie beim Vitamin selbst, Ammoniak und Schwefelwasserstoff abgespalten. Oberhalb  $250^\circ$  zersetzt sich die Verbindung. Beim Erhitzen mit Zinkstaub gibt sie eine Fichtenspanreaktion wie Pyrrol.

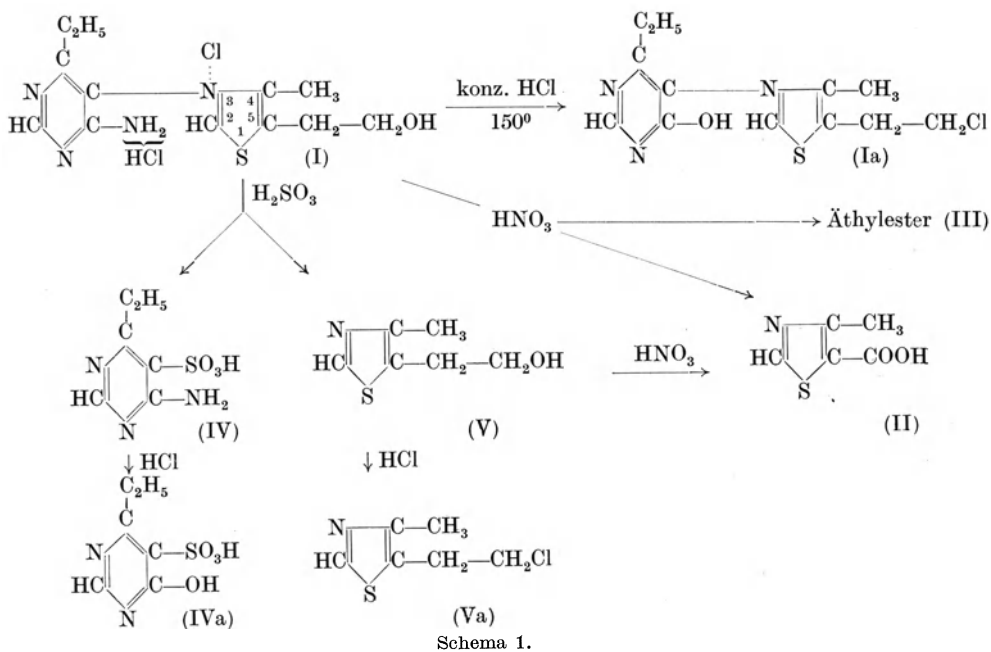
*Bisulfitspaltung.* Die Konstitution des schwefelhaltigen Teils (II) erkannte WILLIAMS, der zu dieser Verbindung auf ganz anderem Wege gelangt war (142, 145). Er hatte beobachtet, daß durch schweflige Säure Vitamin  $B_1$ -Extrakte aus Reishäutchen ihre Wirkung verlieren. Diese Tatsache sollte für die weitere Erforschung des Aneurins sehr wichtig werden. WILLIAMS ließ auf reines Vitamin Bisulfit einwirken. Dabei findet folgende Umsetzung statt (145):



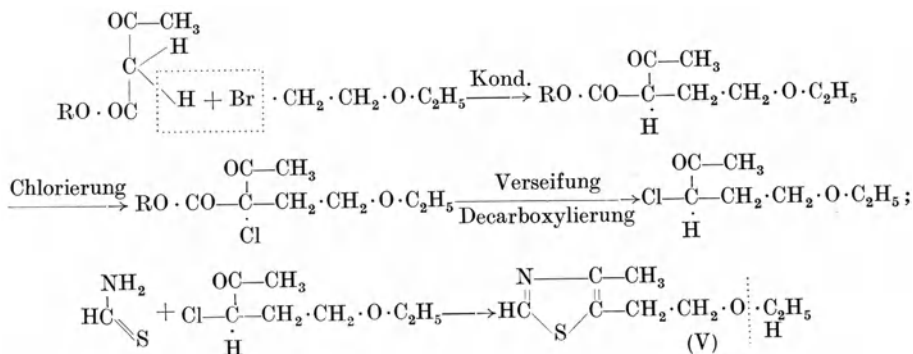
$C_6H_9ONS$  (V) erwies sich als eine Base, die Verbindung  $C_6H_9O_3N_3S$  (IV) hatte Säurecharakter. (IV) krystallisiert in farblosen Nadeln, die sich sehr schwer in Alkohol, wenig in kaltem Wasser, dagegen sehr leicht in verdünntem Alkali, Ammoniak, konz. Salpetersäure und Schwefelsäure lösen. Während Vitamin  $B_1$  mit diazotierter Sulfanilsäure eine gelbrote Färbung gibt, zeigt das Abbauprodukt IV diese Reaktion nicht mehr. Durch Erhitzen mit konz. Salzsäure auf  $150^\circ$  wird ein Mol Ammoniak abgespalten; es entsteht eine Verbindung  $C_6H_8O_4N_2S$  (IVa). Sie ist leicht löslich in Wasser, wenig in Alkohol. Mit diazotierter Sulfanilsäure gibt sie ebenfalls keine Farbreaktion. Bei der Hydrolyse ist eine Aminogruppe durch die Hydroxylgruppe ersetzt worden. IV zeigte ähnliches Verhalten wie ein 6-Amino-pyrimidinderivat; das Hydrolysenprodukt verhielt sich wie ein 6-Oxy-pyrimidin. Auch die Absorptionsspektren wiesen in diese Richtung. Als Formel stellte WILLIAMS die in Schema I angegebene auf (IV, IVa).

Das basische Spaltstück (99) ist ein farbloses Öl, welches sich leicht in Wasser, Alkohol und Chloroform löst. Als einsäurige Base bildet es mit Pikrinsäure und Pikrolonsäure, sowie mit Platinchlorid krystallisierte Derivate. Konz. Salzsäure ersetzt bei  $150^\circ$  eine Hydroxylgruppe durch Chlor (nicht ionogen gebunden):  $C_6H_8NSCl$ . Auch Vitamin  $B_1$  (98) wird durch HCl unter entsprechenden Bedingungen in ein Chlor-Derivat (Ia) übergeführt, das ein Chlor-Atom nicht-ionogen enthält; ferner wird beim Vitamin gleichzeitig noch eine Aminogruppe

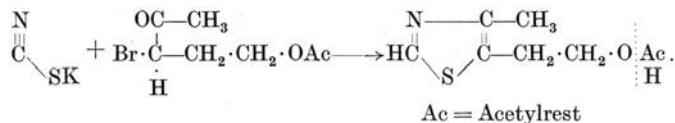
hydrolytisch abgespalten (s. oben!). Die Verbindung (V) zeigt das Verhalten eines Thiazols. Mit  $\text{CH}_3\text{J}$  entsteht ein quarternäres Salz (Thiazoloniumsalz), das mit heißem Alkali [im Gegensatz zu (V), aber in Übereinstimmung mit Vitamin  $\text{B}_1$ ] unter Bildung von Alkalisulfid zersetzt wird. Es läßt sich daraus schließen, daß auch im Aneurin ein quarternäres Stickstoffatom vorliegt [vgl. auch (144)!]. Dem Thiazol (V) erteilte WILLIAMS die Konstitution eines 4-Methyl-5-oxäthyl-thiazols [vgl. auch (128)]. Durch Oxydation mit Salpetersäure konnte daraus mit 30%iger Ausbeute, die bereits von WINDAUS isolierte Säure  $\text{C}_5\text{H}_5\text{O}_2\text{NS}$ , eine 4-Methyl-thiazol-5-carbonsäure, erhalten werden. Für das Vitamin  $\text{B}_1$  schlug WILLIAMS die in Schema 1 wiedergegebene Formel (I) mit einem quarternären N-Atom vor.



*Synthese des 4-Methyl-5-oxäthylthiazols.* Die Base (V) konnte von CLARKE und GURIN (101) auf folgendem Wege erhalten werden:

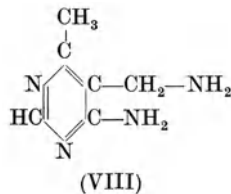
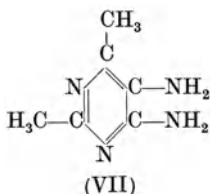
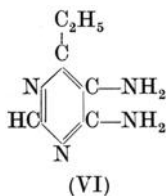


TODD, BERGEL und JAKOB (137) verwenden an Stelle des 4-Methyl- $\alpha$ -chlor- $\gamma$ -äthoxypropylketons das 4-Methyl- $\alpha$ -chlor- $\gamma$ -oxypropylketon. Ein ähnliches Verfahren zur Thiazoldarstellung nimmt folgenden Weg:



Der thiazolhaltige Teil des Aneurins war somit endgültig festgelegt. Fraglich war noch, wie dieses Bruchstück mit dem Pyrimidinkern in Verbindung stand. Wichtige Hinweise für die Konstitution brachte die Titration des Vitamins (96, 122, 144). Aneurin ist eine zweisäurige Base, deren Hydrochlorid aber bei genügend langsamer Titration 3 Mol Lauge verbraucht. Ein Mol ist zur Spaltung des salzsauren Salzes des Pyrimidinkerns nötig. Die restlichen 2 Mol verbraucht das quarternäre Thiazoloniumsalz. Aus der Literatur war bekannt, daß quarternäre Thiazoloniumsalze, welche am C<sub>2</sub>-Atom (I) nicht substituiert sind, bei langsamer Titration 2 Mol Alkali benötigen. Ein Mol macht die unbeständige quarternäre Base frei, die sich unter Einfluß des 2. Mols Lauge in einen sekundären Alkohol umlagert. Die Annahme eines quarternären N-Atoms in der WILLIAMSSchen Formel bestand also zu Recht.

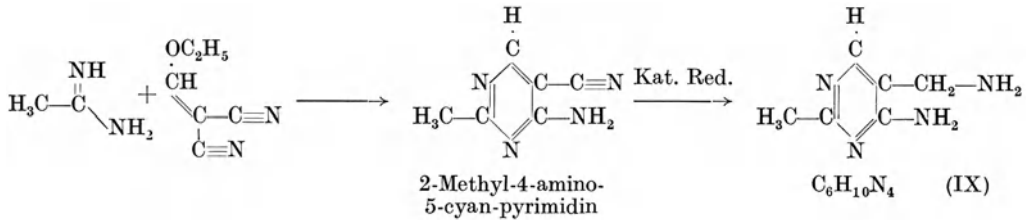
*Oxydativer Abbau mit Permanganat.* Die von WILLIAMS erhaltene Pyrimidinsulfosäure bot für weitere Klärung der Konstitutionsfragen keinen günstigen Zugriff. Es ist das Verdienst des Göttinger Arbeitskreises [WINDAUS, TSCHESCHE und GREWE (149)], einen Weg zur Isolierung eines Abbauproduktes gefunden zu haben, welches den Pyrimidinkern enthält und gleichzeitig auch die Verknüpfung mit dem Thiazolrest erkennen läßt. GREWE konnte durch Oxydation des Vitamins mit Bariumpermanganat in stark saurer Lösung, bei Vermeidung eines Überschusses an Oxydationsmittel, ein kristallisiertes Bruchstück C<sub>6</sub>H<sub>10</sub>N<sub>4</sub> (IX) fassen<sup>1</sup>. Die Verbindung bildet perlmutterglänzende Blättchen. Sie hat basischen Charakter. Das Pikrat schmilzt bei 224,5° unter Zersetzung. Nach der WILLIAMSSchen Formel (I) kam Struktur (VI) in Frage:



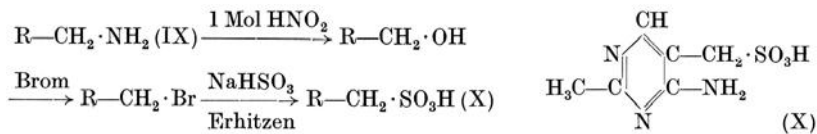
Jedoch war die Wahrscheinlichkeit, daß eine Äthylgruppe vorlag, aus verschiedenen Gründen gering. Bei Annahme zweier Methylgruppen ergaben sich weiterhin die Möglichkeiten (VII) und (VIII). Der Vergleich der Verbindung (VII) mit dem Abbauprodukt von GREWE zeigte, daß sie verschieden waren. K. MAKINO und T. IMAI (121) hatten in einer Mitteilung (vom 14. 2. 36) die Möglichkeit einer Formel (VIII), bei der die eine Aminogruppe nicht kernständig ist, erwogen. Aber schon etwas früher war diese Verbindung im Elberfelder Laboratorium der IG-Farben dargestellt und zum Patent (27. 1. 36) angemeldet worden. Auch sie

<sup>1</sup> Vgl. auch (141).

war nicht identisch mit dem GREWESchen Abbauprodukt. Es blieb nun noch die eine Möglichkeit (IX).

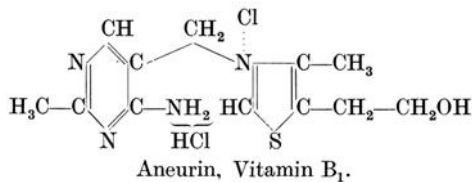


*Synthese der Base C<sub>6</sub>H<sub>10</sub>N<sub>4</sub>.* Ausgehend von Acetamidin und Äthoxymethylenmalodinitril wurde (IX) von GREWE (109) im Göttinger Laboratorium aufgebaut. Das Kondensationsprodukt, 2-Methyl-4-amino-5-cyan-pyrimidin geht bei der katalytischen Reduktion (in Gegenwart von Palladium-Kohle-Katalysator) in das Diamin C<sub>6</sub>H<sub>10</sub>N<sub>4</sub> über, das mit dem aus Vitamin B<sub>1</sub> gewonnenen Abbauprodukt identisch ist. Seine Entstehung bei der Permanganatoxydation kann nunmehr leicht gedeutet werden. Der Abbau setzt beim Thiazolring ein. Die Seitenketten werden aboxydiert, der Schwefel geht in H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> über und aus dem quaternären N-Atom wird eine Aminogruppe gebildet. Weiterhin konnte GREWE aus (IX) die von WILLIAMS bei der Sulfitsspaltung aufgefundene Sulfosäure C<sub>6</sub>H<sub>9</sub>O<sub>3</sub>N<sub>3</sub>S erhalten (Schema 2) und auch deren Konstitution (X) festlegen. Gleichzeitig war damit gezeigt, daß der Thiazolring nicht unmittelbar, sondern durch eine Methylenbrücke mit dem Pyrimidinkern in Verbindung steht.



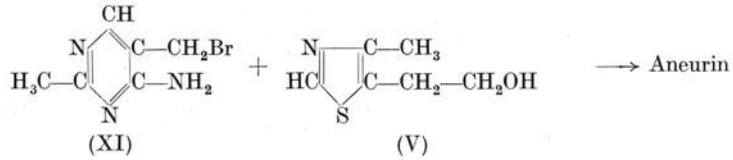
Schema 2.

Die Bildung der Sulfosäure beim Abbau nach WILLIAMS geht auf folgende Weise vor sich: Quarternäre Salze sind in Lösung zum Teil in Halogenalkyl und tertiäre Base gespalten. Mit Bisulfit entsteht aus dem Aneurin das quarternäre schweflige saure Salz, das teilweise in die Komponenten des Sulfitabbaues (nach WILLIAMS) gespalten ist. Der tertiären Base entspricht das Thiazol V, dem Halogenalkyl die Sulfosäure X. Da (X) schwer löslich ist, fällt sie aus, und die Reaktion verläuft schließlich quantitativ in der Richtung der völligen Spaltung. Aus der Kenntnis der Spaltstücke (V), (IX) und (X), sowie aus dem Vorliegen eines quaternären N-Atoms ist die Konstitution des Aneurins eindeutig festgelegt.

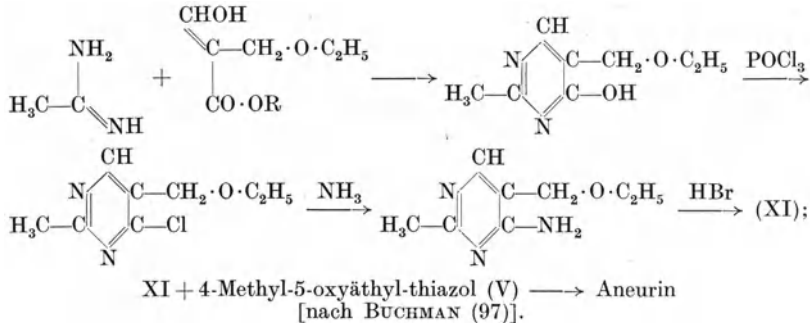


*Aneurinsynthese.* Die erste Aneurinsynthese wurde von ANDERSAG und WESTPHAL im Laboratorium der IG-Farbenindustrie A.G., Werk Elberfeld

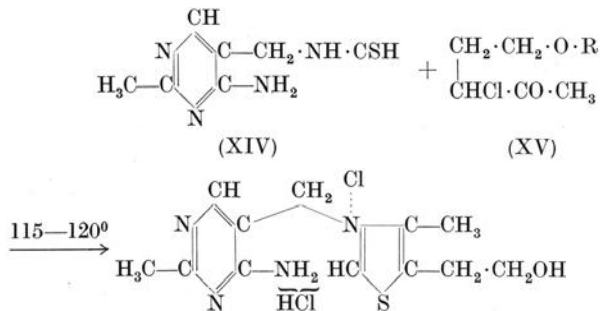
ausgeführt. Sie erfolgte durch Addition des in der Seitenkette bromierten Pyrimidinderivates (XI) an das Thiazol (V).



Etwas später gaben auch WILLIAMS und CLINE (101a, 143) eine Synthese bekannt:



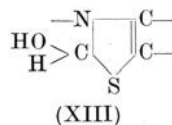
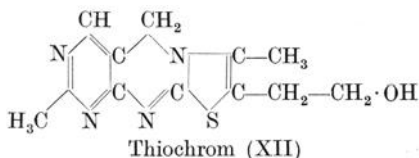
TODD und BERGEL (135) erhielten Aneurin durch Kondensation von 4-Amino-5-thioformamidomethyl-2-methylpyrimidin (XIV) mit Methyl- $\alpha$ -chlor- $\gamma$ -acetoxypropylketon (XV). Ein Gemisch beider Verbindungen wurde 15 Min. auf 115 bis 120° erhitzt. Das gewonnene Aneurin-hydrochlorid schmolz bei 233—234° (aus Alkohol). Natürliches Aneurin-hydrochlorid zeigt den F. 249—250° (M.F. 243—246°). Wahrscheinlich existieren zwei dimorphe Formen. Im Formaldehyd-Azo-Test und im Thiochrom-Test unterschied sich das synthetische Produkt nicht vom natürlichen Hydrochlorid. Seine biologische Wirksamkeit wurde nach der elektro-kardiographischen Methode von BIRCH und HARRIS zu 380000 I.E. pro g gefunden (natürliches Vitamin 400000 I.E. pro g).



**Thiochrom.** Durch Oxydation mit alkalischer Ferricyankaliumlösung erhielten BARGER, BERGEL und TODD (93) aus Vitamin B<sub>1</sub> eine blaßgelbe im ultravioletten Licht stark blaufluoreszierende Verbindung C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>ON<sub>4</sub>S, die sich als identisch mit dem aus Hefe isolierten Farbstoff „Thiochrom“ [KÜHN und Mitarbeiter (117, 118)] erwies. In Wasser und Methanol ist die Verbindung mit lebhaft blauer Fluoreszenz löslich. Die Fluoreszenz einer 0,0000005%igen

Lösung in n/1000-NaOH (0,005  $\gamma$  pro Kubikzentimeter) ist eben noch sichtbar. F. 220<sup>o</sup>. Dem Thiochrom kommt Formel (XII) zu. Bei seiner Bildung wird Aneurin durch die Alkaliwirkung zuerst in die entsprechende Pseudobase (XIII) übergeführt. Die sekundäre Alkoholgruppe wird zur Ketogruppe oxydiert, worauf schließlich Kondensation mit der benachbarten Aminogruppe zur Ringbildung führt. Thiochrom ist physiologisch inaktiv.

Eine Synthese haben TODD und Mitarbeiter (34, 136) aus 4-Chlor-5-chlor-methyl-2-methyl-pyrimidin und 2-Amino-4-methyl-5- $\beta$ -oxyäthyl-thiazol durchgeführt.



**Bestimmung.** Zur Auswertung dienen in erster Linie die biologischen Methoden.

- a) *Kurativer Taubentest* nach KINNERSLEY, PETERS und READER.
- b) *Kurativer Rattentest* nach KINNERSLEY, PETERS und READER (116).
- c) *Test am Reisvogel, Munia maja* (132).
- d) *Rattenwachstumstest* von CHICK und ROSCOE.
- e) *Herztest an Ratten* (brady cardia test).

Während der Avitaminose entwickelt sich eine schwere Sinusbradykardie, die durch Vitamingaben sofort behoben wird (95, 100, 102).

- f) *Katatorulintest* von PASSMORE (125).

Katatorulin (identisch mit Vitamin B<sub>1</sub>) erhöht die Sauerstoffaufnahme des Gehirnbreies avitaminotischer Tauben. Die Messung erfolgt in der WARBURG-Apparatur.

Eine Reihe niederer Pflanzen wächst ohne Gegenwart von Vitamin B<sub>1</sub> nicht auf künstlichen Nährböden. Vitamin B<sub>1</sub> ist also für diese Organismen ein „Phytohormon“ (z. B. *Absidia ramosa*, *Mucor rammanianus*, *Parasitella simplex*, *Phycomyces blakesleeana* u. a.).

Besonders *Phycomyces blakesleeana* ist sehr für Vitamin B<sub>1</sub> empfindlich. 0,0005  $\gamma$ /ccm genügen zu seiner Entwicklung. W. H. SCHOPFER (129, 130) schlägt vor, ihn als Testobjekt für Aneurin zu verwenden.

Nachdem die Konstitution des Aneurins geklärt ist, wird es auch möglich sein, chemische Nachweismethoden zu entwickeln. Ansätze hierzu sind bereits vorhanden. JANSEN (110) oxydiert Vitamin B<sub>1</sub> zu Thiochrom und mißt dann die Intensität der Fluoreszenz. Mit dieser Bestimmungsmethode beschäftigt sich auch eine jüngst erschienene Arbeit von W. KARRER und U. KUBLI (114). Eine colorimetrische Bestimmung (Formaldehyd-Azo-Test) haben vor einigen Jahren KINNERSLEY und PETERS (115) ausgearbeitet.

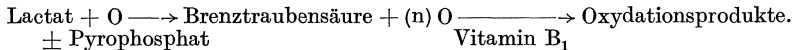
PREBLUDA und E. MCCOLLUM (127) teilen mit, daß p-Aminoacetanilid oder Methylamino-acetophenon nach Behandlung mit salpetriger Säure unter gewissen Bedingungen mit Aneurin beständige, sehr schwer in Wasser lösliche Verbindungen von purpurroter Farbe geben. Die Reaktion soll empfindlich und spezifisch sein.

**Standard.** Ein Extrakt von 10 kg Reisschalen wird an 3 kg Fullererde adsorbiert. 10 mg des Adsorbats enthalten eine internationale Einheit. Dieser Einheit entsprechen etwa 1,80  $\gamma$  des kristallisierten Vitamins (freie Base).

Die Taubentagesdosis im kurativen Taubentest beträgt 1,54  $\gamma$  freier Base, bzw. 1,96  $\gamma$  des Hydrochlorids.

**Vorkommen.** Das Vitamin ist im Pflanzenreich, auch schon bei sehr niederen Organismen, allgemein verbreitet. Einen besonders hohen Gehalt weisen Hefe und Reiskleie auf. Bei Tieren findet es sich hauptsächlich in Leber, Herz, Niere und Gehirn. Arm an Aneurin sind Blut, Lunge und Milz. Den Vitamingehalt in Nahrungsmitteln haben BAKER und WRIGHT (92) nach der Bradykardiemethode bestimmt. Pflanzliches Material wurde untersucht von GORCICA (108), SPRUYT und DONATH (133), MORGAN (123) und VACCA (139).

**Physiologische Funktion des Aneurins.** Das Vitamin B<sub>1</sub> ist sicher mit dem Kohlenhydratstoffwechsel verknüpft. Unter anderem ist es am Zuckerumsatz des Zentralnervensystems beteiligt, wo seine Gegenwart für eine geregelte Atmung notwendig ist (vgl. Katatorulintest). Im Blute von B<sub>1</sub>-avitaminotischen Ratten und Tauben wurden enorme Mengen bisulfitbindender Substanzen gefunden (113, 134), die wahrscheinlich mehr oder weniger auf Brenztraubensäure zurückzuführen sind. Es scheint, daß Vitamin B<sub>1</sub> an der Weiteroxydation und dem Abbau der Brenztraubensäure maßgeblich beteiligt ist. PETERS (126) untersuchte die Atmung von avitaminotischem Taubenhirn. Bei Zusatz von minimalen B<sub>1</sub>-Gaben stieg die Sauerstoffaufnahme stark an, und zwar viel stärker als dem mengenmäßig vorhandenen Vitamin entsprach. Es lag also eine katalytische Beeinflussung vor. Ferner machte PETERS den interessanten Befund, daß, nachdem avitaminotisches Gehirn in Milchsäurelösungen geatmet hatte, große Mengen Brenztraubensäure nachzuweisen waren. Bei Vitaminzusatz verschwanden sie wieder. PETERS gibt für die Wirkungsweise des Aneurins folgendes Schema an:



K. LOHMANN und P. SCHUSTER (120) haben aus Hefe ein hochgereinigtes Präparat der Cocarboxylase dargestellt. Die schwefelhaltige Grundsubstanz des Co-Ferments entspricht in der chemischen Zusammensetzung dem Aneurin. Bei der Oxydation mit alkalischer Ferricyanidlösung entstehen P-haltige Produkte, die *blaue Fluoreszenz* zeigen. Die Sulfitspaltung nach WILLIAMS führt zu einem P-freien Pyrimidinspaltstück und einem diphosphorylierten Thiazolrest. Vitamin B<sub>1</sub> und das Co-Fermentpräparat erhöhen im Katatorulintest, mit Pyruvinat als Substrat, die Atmung von Gehirnschnitten Beriberi-kranker Tauben. Im kurativen Taubentest ist Cocarboxylase weniger wirksam als Aneurin. Vitamin B<sub>1</sub> selbst besitzt keine Cocarboxylasewirkung.

Von EULER und VESTIN (104) teilen kurz mit, daß ihnen die enzymatische Synthese eines Aktivators der Carboxylase (Cocarboxylase) aus Vitamin B<sub>1</sub> und Phosphat gelungen sei. Das verwandte Reaktionsgemisch hatte folgende Zusammensetzung: 0,2 g Unterhefe (Trockenpräparat), 0,02 mol anorganisches Phosphat, 0,005 mol Na-Adenosintriphosphat, 0,005 mol Aneurin-hydrochlorid.

### Vitamin B<sub>2</sub>. (Lactoflavin.)

**Einleitung.** In der Natur ist eine Gruppe<sup>1</sup> von Farbstoffen weit verbreitet, deren Kennzeichen Wasserlöslichkeit, Stickstoffgehalt, gelbe Farbe und grüne Fluoreszenz sind. Der zu dieser Klasse gehörige Farbstoff der Kuhmolke wurde

<sup>1</sup> Die bisher aus natürlichem Material isolierten Farbstoffe erwiesen sich alle als identisch mit Lactoflavin.



erstmalig im Jahre 1879, von A. W. BLYTH (151) in sehr unreinem Zustand dargestellt und „*Lactochrom*“ genannt. Ein halbes Jahrhundert später gewannen J. BANGA (150) und A. v. SZENT-GYÖRGYI (150) aus Schweineherz-Kochsaft ein Atmungs-Co-Fermentpräparat, dessen gelbe Farbstoffkomponente als „Cytocoflav“ bezeichnet wurde. Im gleichen Jahre (1932) isolierten O. WARBURG und W. CHRISTIAN (219) aus Hefe ein gelbes Oxydationsferment, dessen Farbstoff, wie sich später herausstellte, ebenso wie das Cytocoflav, zur Gruppe der *Flavine* (KUHN, GYÖRGY und WAGNER-JAUREGG) [nach ELLINGER und KOSCHARA (153) *Lyochrome*] gehörte, und mit dem Flavin aus Molke identisch war.

**Darstellung.** 1933 isolierten KUHN, GYÖRGY und WAGNER-JAUREGG (184) aus Eiklar und Molke zwei gelbe, kristallisierte Farbstoffe, nachdem man erkannt hatte, daß Beziehungen zwischen Flavinegehalt und Vitamin B<sub>2</sub>-Wirkung bestehen. Der Molkenfarbstoff wurde *Lactoflavin* genannt.

**Eigenschaften.** Lactoflavin hat die Zusammensetzung C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>. F. 282<sup>0</sup> (nach KUHN, RUDY und WEYGAND: F. 292—293<sup>0</sup>). Sein Geschmack ist auffallend bitter. Es ist löslich in Wasser, heißem Methanol und Äthanol, unlöslich in Äther, Aceton, Chloroform und Benzol.  $[\alpha]_D^{20} = -115^0$  (c=0,3%) in n/20-NaOH; in alkalischer halbgesättigter Boraxlösung ist  $[\alpha]_D^{20} = +350^0$ . Neutrale, wässrige Lösungen zeigen eine starke gelbgrüne Fluorescenz, die auf Zusatz von Alkali oder Säure verschwindet. Das Absorptionsspektrum weist Maxima bei 445, 370, 270 und 225 m $\mu$  auf (184).

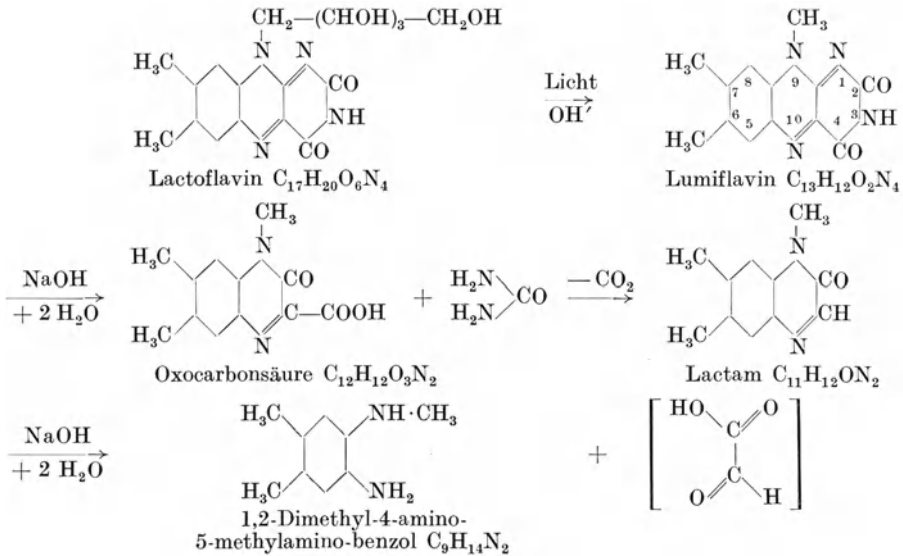
Säuren und Oxydationsmittel wie Brom, Salpetersäure und salpetrige Säure greifen Lactoflavin nicht an. Dagegen ist es gegen Alkali empfindlich (s. *Konstitution!*) Reduktionsmittel wie Zinkstaub, Hydrosulfit, katalytisch aktivierter Wasserstoff führen es in eine Leukoverbindung über, die schon mit dem Luft-sauerstoff wieder den Farbstoff zurückbildet. Nach KUHN und STRÖBELE (199) verläuft die Reduktion in mineralsaurer Lösung über folgende farbige Zwischenstufen: Lactoflavin  $\rightleftharpoons$  Verdoflavin  $\rightleftharpoons$  Chloroflavin  $\rightleftharpoons$  Rhodoflavin  $\rightleftharpoons$  Leukoflavin. Seinem stark negativen Redoxpotential verdankt Lactoflavin wohl seine Rolle bei Redoxvorgängen im Organismus. Reduktion in stark saurer Lösung s. (201)! Lichtabbau s. unter: Lichteinwirkung.

**Konstitution.** *Abbau.* WARBURG und CHRISTIAN hatten gefunden, daß der Farbstoff des gelben Oxydationsfermentes beim Belichten in alkalischer Lösung in ein chloroformlösliches Produkt C<sub>13</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> übergeht (219). Durch Erwärmen mit verdünntem Alkali konnte daraus Harnstoff abgespalten werden. Dieser Befund war außerordentlich wichtig und richtungweisend für die Konstitutionsermittlung des Lactoflavins. Es zeigte nämlich bei der alkalischen Photolyse das gleiche Verhalten. Der farbgebende Bestandteil des gelben Fermentes erwies sich als identisch mit Lactoflavin. Gleichzeitig war damit ein erster Fingerzeig für die Einordnung des Vitamins B<sub>2</sub> in das biologische Geschehen gegeben.

Die Abbaureaktionen, welche zur Klärung und Ermittlung der Lactoflavin-konstitution führten (189, 195, vgl. auch 181) sind in Schema 1 (S. 184) zusammengefaßt<sup>1</sup>.

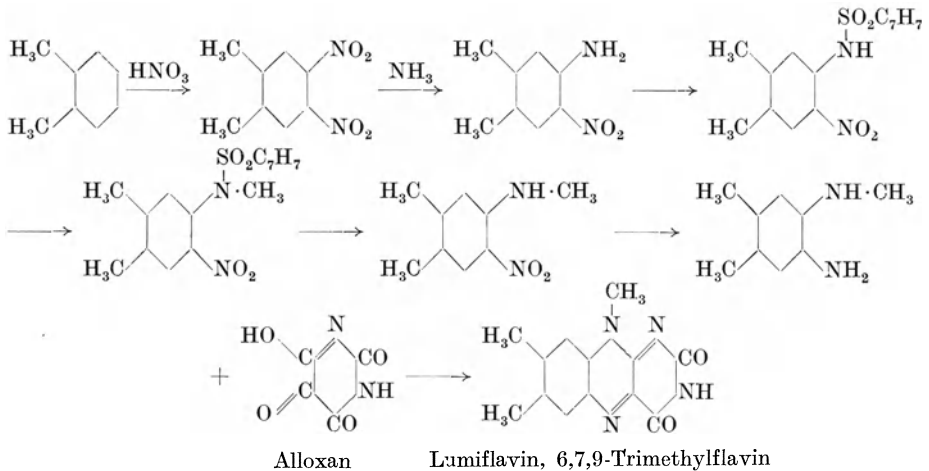
Die Lichteinwirkung führt zur Abspaltung des Restes C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>O<sub>4</sub>. Das verbleibende Bruchstück C<sub>13</sub>H<sub>12</sub>O<sub>2</sub>N<sub>4</sub>, *Lumiflavin* genannt, zeigt noch Farbe und Fluorescenz der Muttersubstanz. Es ist durch folgende Eigenschaften gekennzeichnet:

<sup>1</sup> Entnommen aus R. KUHN: Lactoflavin (Vitamin B<sub>2</sub>). *Angew. Chemie* **49**, 6 (1936).



Schema 1. Abbau des Lactoflavins (R. KUHN und H. RUDY).

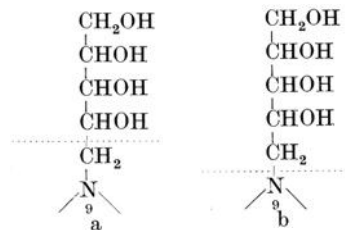
Nach ZEREWITINOFF-ROTH wird ein aktives Wasserstoffatom gefunden; eine Methylimidgruppe  $—N \cdot CH_3$  ist nachweisbar, die im intakten Lactoflavin fehlt; bei der Chromsäureoxydation wird Essigsäure erhalten, was auf eine kohlenstoffständige Methylgruppe  $—C \cdot CH_3$  schließen läßt. Während Lactoflavin eine Tetraacetylverbindung gibt, ist das beim Lumiflavin nicht mehr der Fall. Die Acetylierung des Vitamins erfolgt also innerhalb des Restes  $C_4H_8O_4$ . Beim Erhitzen mit Lauge wird aus Lactoflavin wie aus Lumiflavin ein Mol Harnstoff abgespalten unter gleichzeitiger Bildung einer gelbgefärbten Oxocarbonsäure, die beim Schmelzen decarboxyliert wird. Das entstehende Zwischenprodukt kann durch energische Einwirkung starker Lauge in eine wenig beständige zwei-

Schema 2. Synthese des Lumiflavins (R. KUHN, K. REINEMUND und F. WEYGAND)<sup>1</sup>.<sup>1</sup> Nach Tabelle 2 in R. KUHN: Lactoflavin (Vitamin B<sub>2</sub>). Angew. Chemie 49, 7 (1936).

säurige Base der Zusammensetzung  $C_9H_{14}N_2$  verwandelt werden. F. des Chlorhydrats  $C_9H_{14}N_2 \cdot 2HCl$ : 180—185°. Mit  $FeCl_3$  gibt die Base eine blaugrüne Farbreaktion. Eine solche zeigen nur Diamine, die beide p-Stellungen zu den  $NH_2$ -Gruppen besetzt enthalten. Weiter wurde eine Methylimidgruppe nachgewiesen. Der Base kommt die Konstitution eines 1,2-Dimethyl-4-amino-5-methylamino-benzols zu. Dem Lumiflavin erteilten KUHN und RUDY (190) die Konstitution eines 6,7,9-Trimethyl-isoalloxazins (gestützt auf spektrographische Befunde). Den endgültigen Beweis dafür erbrachte die Synthese (187, 204).

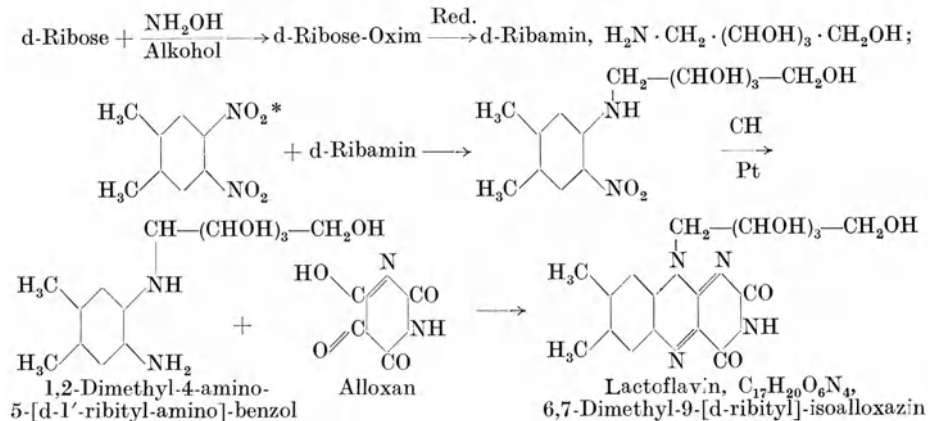
*Synthese des Lumiflavins.* Die Darstellung gelang durch Kondensation des 1,2-Dimethyl-4-amino-5-methylamino-benzols  $C_9H_{14}N_2$  mit Alloxan. Schema 2 gibt die Reaktionsfolge wieder.

*Die Seitenkette.* Lumiflavin hat die Eigenschaft, in eine Tetraacetylverbindung überzugehen, eingebüßt. Die abgespaltene aliphatische Seitenkette ( $C_4H_8O_4$ , s. oben!) enthält also vier Hydroxyle (201). Je zwei liegen benachbart, da eine Diacetonverbindung erhalten werden kann (196). Die CRIEGEE-Spaltung (Nachweis von nachbarständigen OH-Gruppen) gab 0,75 Mol Formaldehyd. Dies weist auf eine endständige OH-(primäre Alkohol-) Gruppe hin, der ein weiteres Hydroxyl benachbart ist (195). Die beim Lumiflavin vorhandene Methylimidgruppe entsteht erst bei der alkalischen Photolyse (190). Dies erlaubt den Schluß, daß die Zuckerkohlkette durch eine Methylenbrücke mit dem Stickstoffatom in 9-Stellung verbunden ist (Schema 3a). Dafür spricht auch die Tatsache, daß sich Isoalloxazine mit substituierter 9-Stellung photochemisch wie Lactoflavin und Lumiflavin verhalten. Welches der acht möglichen Isomeren der Seitenketten vorlag, wurde durch die Synthese entschieden.



Schema 3.

*Lactoflavinsynthese.* Die Darstellung erfolgte entsprechend der Lumiflavinsynthese durch Kondensation von N-monosubstituierten aromatischen o-Diaminen mit Alloxan in saurer Lösung [KUHN und WEYGAND (204)].



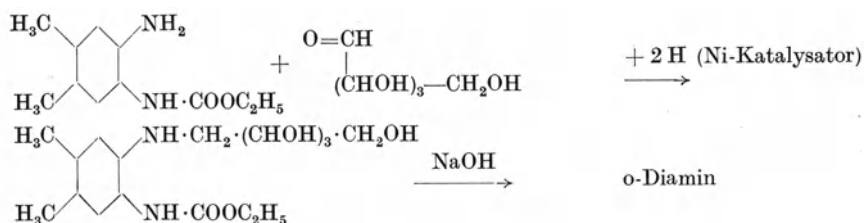
Schema 4.

\* Die  $NO_2$ -Gruppe kann durch  $Br$ ,  $Cl$ ,  $-O_3S \cdot C_6H_4 \cdot CH_3$  ersetzt werden.

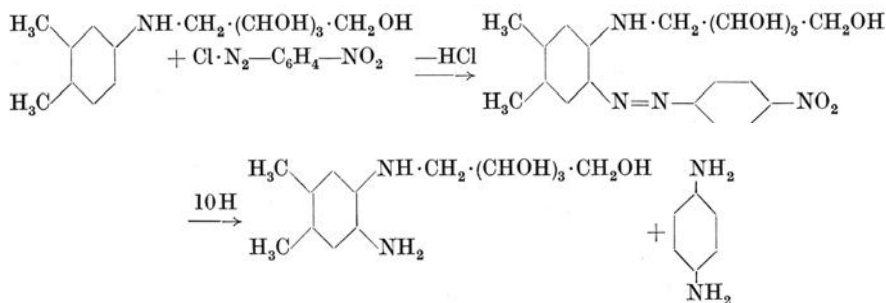
Bei Zusatz von Borsäure (206) und Ausschluß von Wasser verläuft die letzte Reaktionsstufe mit nahezu quantitativer Ausbeute. Die von KUHN und Mitarbeitern zunächst aufgebauten Flavine [6,7-Dimethyl-9-l-araboflavin (205) und 6,7-Dimethyl-9-d-xyloflavin] waren vom Lactoflavin verschieden, obwohl sie Wachstumswirkung an B<sub>2</sub>-frei ernährten Ratten zeigten. Die Synthese des Lactoflavins (aus d-Ribose) wurde dann etwa gleichzeitig in Zürich von KARRER (163, 168, 173) und in Heidelberg von KUHN (179, 186, 188) ausgeführt.

Der von KUHN und Mitarbeitern gegangene Weg ist in Schema 4 (S. 185) skizziert. Der Aufbau der mit Alloxan zu kuppelnden N-monosubstituierten aromatischen o-Diamine kann noch mittels verschiedener anderer Methoden erfolgen.

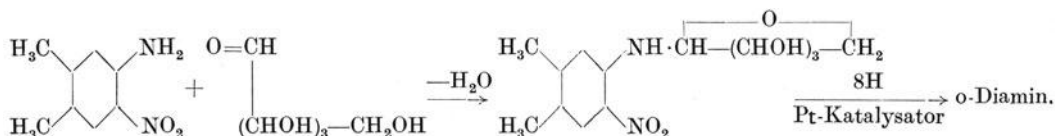
KARRER und Mitarbeiter gehen aus von o-Diamino-urethanen (N-monocarbäthoxy-o-phenylendiaminen), die im Autoklaven bei Gegenwart von Ni-Katalysator und Wasserstoff mit den Pentosen kondensiert werden. Nach Abspaltung des Carbäthoxyrestes mit Alkali folgt die Kondensation mit Alloxan



(163, 168, 171—174, 176). Eine Verbesserung der Flavinsynthese brachte die Arbeit von KARRER und MEERWEIN (170), die N-substituierte Dimethylaniline mit Benzoldiazoniumsalzen zu Azofarbstoffen kuppeln. Die Reduktion dieser Azofarbstoffe liefert die gewünschten o-Diamine. Nach dieser Methode und unter Verwendung des Borsäureverfahrens verläuft die Synthese des Vitamins B<sub>2</sub> mit einer Ausbeute von 38% (bezüglich Ribose).



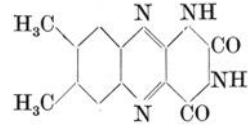
Nach KUHN und STRÖBELE (188) kann die Darstellung der Diamine auch aus o-Nitranilinglucosiden erfolgen.



**Lichteinwirkung.** Schon bevor Vitamin B<sub>2</sub> in seinem Bau bekannt war, wußte man, daß es durch Bestrahlung mit ultraviolettem Licht inaktiviert wird. Die Einwirkung kann nach verschiedener Richtung verlaufen.

1. Der Abbau durch Sonnenlicht zu *Lumiflavin* in alkalischer Lösung ist entscheidend für die Konstitutionsaufklärung geworden.

2. In neutralem oder schwach saurem Medium dagegen wird die Seitenkette vollständig vom N-Atom abgespalten (Schema 3b). Das entstehende Produkt *Lumichrom* hat nur noch gelbe Farbe. Im Tierversuch ist es inaktiv. Es zeigt im ultravioletten Licht blaue Fluoreszenz. Auf Alkalizusatz schlägt sie nach gelb um. KARRER (175) erteilt dem Lumichrom die Struktur eines 6,7-Dimethylalloxazins, was durch KUHN und RUDY (191) sicher bewiesen werden konnte. Einwirkung des Lichts im Hochvakuum s. (195), Mechanismus des Abbaus s. (166, 167, 178).



6,7-Dimethyl-alloxazin,  
Lumichrom

**Konstitution und Spezifität (180).** KUHN sowie KARRER haben eine große Zahl Flavine synthetisiert. Aus dem vorliegenden Material kann schon eine gewisse Einsicht in die Abhängigkeit der Vitaminwirkung von der Flavinstruktur gewonnen werden. Von allen bisher wirksam befundenen Verbindungen erreicht keine die Wirksamkeit des Lactoflavins. Lactoflavin hat in Tagesdosen von 5—7  $\gamma$  gute Wachstumswirkung. 8—10  $\gamma$  steigern in 30 Tagen das Gewicht um 40 g (Einheit). — Aus Tabelle 1 läßt sich entnehmen: Besetzte 3-Stellung (z. B. N-Methyl), methylfreier Benzolkern, meist auch geringere oder stärkere Änderung am 9-Substituenten bewirken physiologische Inaktivität. Eine Veresterung der Seitenketten-Hydroxyle ist dagegen kaum von Einfluß auf die Wirksamkeit. Die Verschiebung einer Methylgruppe aus 6- in 5-Stellung oder aus 7- in 8-Stellung vernichtet die Wachstumswirkung. Bei Ersatz der 6,7-ständigen Methylgruppen im 6,7-Dimethyl-9-l-araboflavin und wahrscheinlich auch im 6,7-Dimethyl-9-d-riboflavin durch den Tetramethylen- oder Trimethylenring bleibt die Aktivität

Tabelle 1.

Flavin	Wirkung	Flavin	Wirkung
Lactoflavin . . . . .	++	9-Alkyl-flavin . . . . .	—
3-Methyl-lactoflavin . . . . .	—	9-Cycloalkyl-flavin . . . . .	—
9-d-Ribityl-lactoflavin . . . . .	—	9-Aralkyl-(Benzyl)-flavin . . . . .	—
Tetraacetyl-lactoflavin . . . . .	+	9-Aryl-flavin . . . . .	—
Synth. Lactoflavinphosphorsäure.	+	7-Methyl-9-d-ribityl-flavin . . . . .	+
Natürliche Lactoflavinphosphor-		6-Methyl-9-d-ribityl-flavin . . . . .	+
säure, Cytoflav . . . . .	+	6-Äthyl-7-methyl-ribityl-flavin . . . . .	+
Diaceton-lactoflavin . . . . .	+	7-Äthyl-9-d-ribityl-flavin . . . . .	×
Methylfreie Flavine . . . . .	—	7-Methyl-9-d-sorbityl-flavin . . . . .	×
6,7-Dimethyl-9-ribosidoflavin . . . . .	—	6,8-Dimethyl-9-l-arabo-flavin . . . . .	—
6,7-Dimethyl-9-l-arabitylflavin . . . . .	+	6,8-Dimethyl-9-d-ribo-flavin . . . . .	—
6,7-Dimethyl-9-d-xylityl-flavin . . . . .	×	5,7-Dimethyl-9-l-arabo-flavin . . . . .	—
6,7-Dimethyl-9-d-arabitylflavin . . . . .	+	5,7-Dimethyl-9-d-ribo-flavin . . . . .	—
6,7-Dimethyl-9-d-sorbityl-flavin . . . . .	—	6,7-Tetramethylen-9-l-arabo-	
6,7-Dimethyl-9-d-gluco-flavin . . . . .	—	flavin . . . . .	+
Pentaacetylverbindung . . . . .	—	6,7-Trimethylen-9-l-araboflavin . . . . .	+
3-Methylverbindung . . . . .	—		

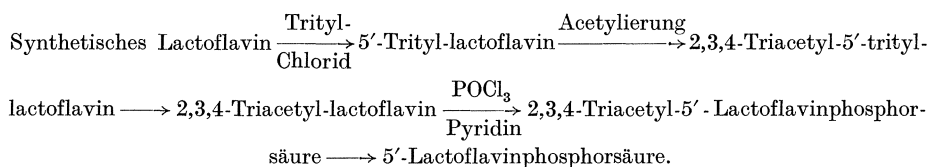
(+) Wirksam; (×) stimulierende Wirkung; (—) unwirksam.

<sup>1</sup> Im Gegensatz zu H. v. EULER konnten KUHN und Mitarbeiter keine Wirkung beobachten.

erhalten (183). Interessant ist die Giftwirkung verschiedener Flavine auf den Tierkörper [KUHNS und BOULANGER (182)].

**Lactoflavinphosphorsäure.** Das natürliche Lactoflavin liegt meist in gebundener, nicht dialysierbarer Form vor. Freies Flavin konnte bislang nur in der Kuhmilch (185) und im Netzhautpigment festgestellt werden. Im gelben Oxydationsferment von WARBURG und CHRISTIAN (214, 219), dem Typus der gebundenen Form, ist eine Lactoflavinphosphorsäure mit einem kolloidalen Träger verknüpft. WARBURG hatte die Farbstoffkomponente des gelben Ferments in freiem Zustand erhalten. H. THEORELL (211) konnte zeigen, daß *Lactoflavinphosphorsäure* mit dem Eiweißbestandteil verbunden ist. Durch Kataphorese (212) hatte er das Ferment weitgehend gereinigt, so daß es schließlich in kristallisiertem Zustand vorlag. Vorsichtige Zerlegung lieferte eine Lactoflavinphosphorsäure, die im elektrischen Felde (bei  $p_H = 7,2$ ) im Gegensatz zum freien Flavin rasch anodisch wanderte. Zusammensetzung des Calciumsalzes  $C_{17}H_{19}O_6N_4 \cdot CaPO_3$ . Es gelang auch, die Spaltstücke, Lactoflavinphosphorsäure und Eiweißkomponente, wieder zu gelbem Ferment zu vereinigen (210).

Synthetisch wurden Phosphorsäureester des Lactoflavins von KUHNS und RUDY (192) mittels  $POCl_3$ /Pyridin dargestellt. Sie sind im Wachstumstest wirksam und vermögen die Entfärbungszeit von Methylenblau etwa auf die Hälfte zu verkürzen (gelbes Ferment auf 1/40). Nach KUHNS und Mitarbeitern sind Cytoflav und der Lactoflavinphosphorsäureester des gelben Fermentes identisch mit Lactoflavin-5'-phosphorsäure. Deren Synthese verläuft über die nachstehende Reaktionsstufen (197):

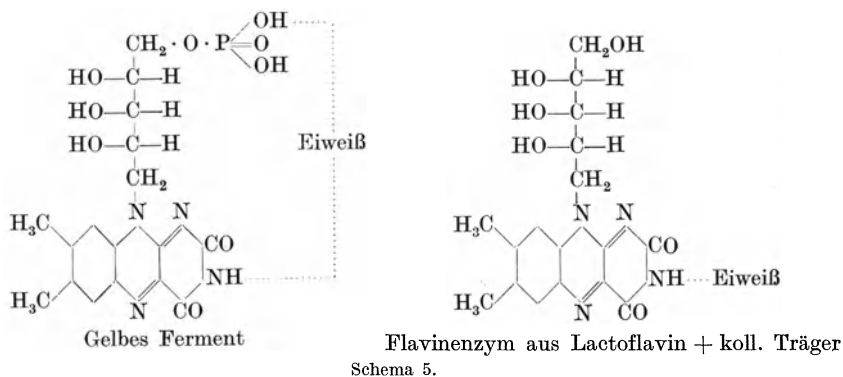


Die Konstitution des Lactoflavinesters aus Leber wurde von P. KARRER, P. FREI und H. MEERWEIN (169) als die einer 5'-Lactoflavin-phosphorsäure erkannt. RUDY (207) wies nach, daß der Organismus des Tieres fähig ist, aus Lactoflavin Phosphorsäureester aufzubauen. Glycerinauszüge aus Rattendünndarm in 1/100-molarer Phosphatlösung ( $p_H = 7,2$ ) sind imstande, die Veresterung durchzuführen.

Über enzymatische Spaltung von Vitamin  $B_2$ -Phosphorsäuren s. (208)!

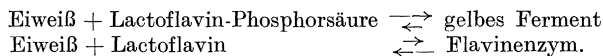
**Das gelbe Atmungsferment. Lactoflavin als Co-Ferment.** KUHNS und RUDY (193) konnten aus synthetischer Lactoflavin-5'-Phosphorsäure und dem nach THEORELL dargestellten kolloidalen Träger einen Körper von Fermentcharakter aufbauen, der alle katalytischen Eigenschaften des gelben Ferments zeigte. Säure zerlegte ihn wieder in seine Bestandteile. Damit ist die prosthetische Gruppe in ihrer Konstitution und Konfiguration bekannt. Nach KUHNS kann man sich vom gelben Ferment von WARBURG und CHRISTIAN etwa folgendes Bild machen (Schema 5).

Weiterhin gelang es KUHNS und Mitarbeitern (198) auf dem angegebenen Wege aus 6,7-Dimethyl-4-l-araboflavin ein „Chromoprotein“ aufzubauen, das größenordnungsmäßig ungefähr die gleiche Wirkung wie das natürliche „d-Riboferrment“ hat. Nach KUHNS und RUDY (194) hat auch unverestertes Lactoflavin die Fähig-



keit, mit dem kolloidalen Träger ein *Flavinenzym* bilden zu können. Allerdings ist die Fermentwirkung geringer als beim Flavinester-Enzym.

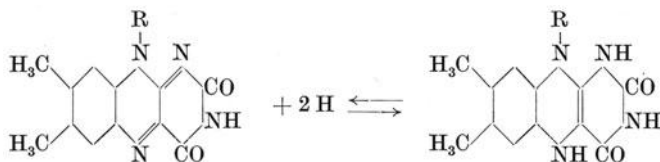
Der Unterschied, der nur *quantitativer* Natur ist, beruht wohl darauf, daß bei Abwesenheit der Phosphorsäure das System Eiweiß-prothetische Gruppe weniger fest zusammengehalten wird und nach Art eines Gleichgewichtes zum größten Teil in seine Einzelkomponenten zerfallen ist. Im System: Neuberg-Ester + Co-Ferment (aus Blutzellen) + Zwischenferment (aus Hefe) bewirken größere als äquivalente (0,64%) Mengen an Vitamin B<sub>2</sub>-Phosphorsäure zusammen mit dem kolloidalen Träger (konstante Menge!) keine Steigerung der maximalen Sauerstoffaufnahme. Wird dagegen Lactoflavin im äquivalenten Betrag zum Träger gebracht, dann ist die Sauerstoffaufnahme nahezu Null. Erst die Anwendung eines Überschusses an Vitamin B<sub>2</sub> steigert die Reaktionsgeschwindigkeit, d. h. die Sauerstoffaufnahme, um schließlich fast den Wert der Lactoflavin-Phosphorsäure zu erreichen. Die Vermehrung des einen Reaktionspartners (Lactoflavin) verschiebt die Lage des Gleichgewichtes nach der Seite des Ferments. Es wirkt also nicht nur Lactoflavin-Phosphorsäure, sondern auch Lactoflavin allein als *Co-Ferment*.



Zwischen Wachstumswirkung und Co-Fermenteigenschaft bestehen, wie KUHN und RUDY (194) zu zeigen vermochten, engste Zusammenhänge. Flavine *ohne* Wachstumswirkung lassen sich nicht zu „künstlichen gelben Fermenten“ aufbauen. Die Bildung wirksamer Flavinenzyme setzt für die Flavinkomponente die gleichen Eigenschaften voraus, die für Wachstumswirkung nötig sind: freie 3-Stellung, Stellung der 2'-OH-Gruppe wie im Lactoflavin (nach links in der üblichen Schreibweise), Gegenwart von mindestens einer Methylgruppe in 6- oder 7-Stellung. Die Verschiebung der Methylgruppe aus 6- in 5-Stellung und aus 7- in 8-Stellung vernichtet die Fähigkeit zur Bildung einer katalytisch wirksamen Eiweißverbindung. Sie bleibt jedoch erhalten, wenn die 6,7-ständigen Methylgruppen durch den Tri- oder -Tetramethylenring ersetzt werden (200). Die Veresterung mit Phosphorsäure wirkt sehr günstig, ist jedoch nicht notwendig. Vitamin B<sub>2</sub>, Vitamin B<sub>2</sub>-Phosphorsäure und gelbes Ferment zeigen im Tierversuch die gleiche Aktivität.

**Physiologische Funktion des gelben Ferments.** Auf Grund seines Redoxverhaltens (202) ist Lactoflavin bzw. das gelbe Ferment geeignet, in der Zelle

eine wichtige Rolle als Wasserstoff-Acceptor und Wasserstoff-Überträger zu spielen.

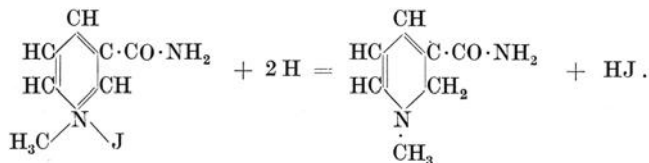


In verschiedenen Fällen wurde die Beteiligung bei *Dehydrierungen* nachgewiesen. Tabelle 2<sup>1</sup> gibt eine Zusammenstellung der untersuchten Systeme wieder. Eine noch wichtigere Stellung aber nimmt aus Oxydationsferment bei in der lebenden Zelle stattfindenden Dehydrierungen (Atmung, Gärung) ein. Es greift überall da ein, wo Dehydrierungen durch Co-Fermente erfolgen.

Tabelle 2.

Autoren	Substrat des Dehydrasesystems	Herkunft der Dehydrase
WARBURG und CHRISTIAN (221) . . . . .	Robisonester	Hefe
WAGNER-JAUREGG (216) . . . . .	Neubergester	Muskel
EULER und ADLER (155) . . . . .	Alkohol	Hefe
ADLER und EULER (157) . . . . .	Glucose	Leber
WAGNER-JAUREGG (216, 218) . . . . .	Äpfelsäure	Muskel
WAGNER-JAUREGG (218) . . . . .	Milchsäure	Muskel
WAGNER-JAUREGG (217) . . . . .	Zitronensäure	Muskel und Pflanzensamen
EULER und ADLER (158), HAHN (165) . . . . .	Hexosediphosphorsäure	Hefe
WAGNER-JAUREGG (216, 218) . . . . .	Hexosediphosphorsäure	Muskel

In zwei Fällen konnte die Wirkungsweise eines Co-Fermentes weitgehend geklärt werden. Nach WARBURG und CHRISTIAN (220) oxydiert das von ihnen aufgefundene *Co-Ferment* aus Pferdeblutzellen in Anwesenheit von Sauerstoff, gelbem Ferment und „Zwischenferment“ ROBISONSCHE Hexosemonophosphat. Das gelbe Ferment geht hierbei in seine Leukoverbindung über, welche in die farbige Stufe zurückverwandelt werden kann. Das WARBURGSCHES *Co-Ferment* ist ein Triphosphopyridin-nucleotid, das aus 1 Mol Adenin, 1 Mol Nicotinsäure, 2 Mol Pentose und 3 Mol Phosphorsäure besteht. Als seine Wirkungsgruppe wurde Nicotinsäureamid (223) erkannt. Dessen Jodmethylat nimmt bei der Reduktion mit Natriumhyposulfit 1 Mol Wasserstoff auf und geht dabei in ein asymmetrisch hydriertes Dihydropyridin über (177).



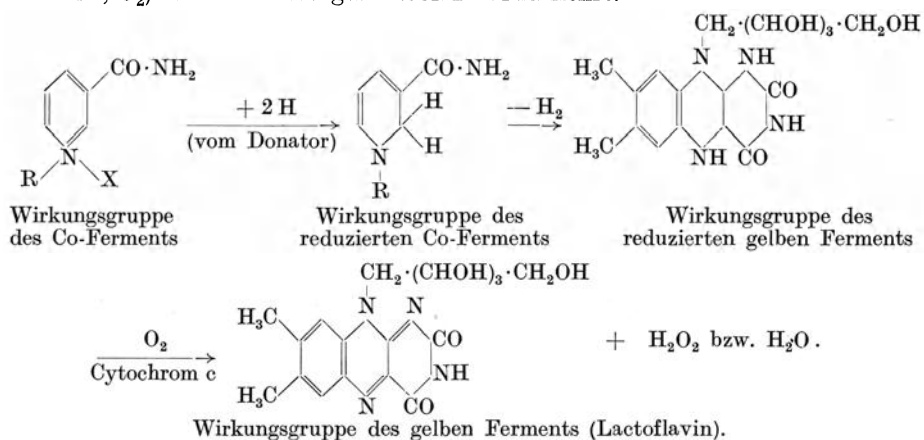
Analog verhalten sich das Co-Ferment von WARBURG (226) und die Gärungs-Co-Zymase von v. EULER. Letztere erwies sich als ein Diphosphopyridin-nucleotid, das als Wirkungsgruppe ebenfalls Nicotinsäureamid enthält (161, 161a,

<sup>1</sup> EULER u. ADLER: Z. physiol. Chem. **238**, 234 (1936).



162, 224). Co-Zymase (159, 225) und Co-Ferment wirken als Wasserstoffüberträger. Die hydrierten Pyridinkerne geben ihren Wasserstoff an das Lactoflavin weiter, welches dabei zur Leukoverbindung reduziert wird. Die Reoxydation des gelben Ferments erfolgt nach THEORELL (213) größtenteils durch Cytochrom c. Dabei entsteht gleichzeitig Wasser. Werden Milchsäurebacillen, die anaerob gezüchtet sind, an die Luft gebracht, dann erfolgt die Reoxydation des gelben Fermentes durch den Luftsauerstoff (222). Das gelbe Ferment wirkt hier als Sauerstoffüberträger.

Die Funktion des gelben Oxydationsfermentes sei nochmals kurz zusammengefaßt. Es wirkt als Wasserstoffüberträger, indem es den aktivierten und an die Nicotinsäureamidgruppe des farblosen WARBURGSchen Co-Ferments (bzw. an andere Co-Fermente) weitergegebenen Wasserstoff aufnimmt, dabei zur Leukoform reduziert wird und schließlich bei der Reoxydation (durch Cytochrom c, O<sub>2</sub>) wieder in die gelbe Form zurückkehrt.



Schema 6.

**Bestimmung.** *Biologische Auswertung* (s. auch BOMSKOV<sup>1</sup>). a) *Der kurative Wachstumstest* beruht auf der Tatsache, daß B<sub>2</sub>-frei ernährte Ratten bald ihr Wachstum einstellen. Als Diät wird diejenige von SHERMAN-BOURQUIN verwendet<sup>2</sup>. Es muß gleichzeitig Sorge getragen werden, daß ausreichend Vitamin B<sub>1</sub> und B<sub>4</sub> vorhanden ist, da beim Fehlen dieser Vitamine auf B<sub>2</sub>-Zulage hin keinerlei Reaktion erfolgt, Vitamin B<sub>4</sub> kann in Form von Hefesaft, dem durch Adsorption aus saurer Lösung die Flavine entzogen sind, zugeführt werden.

b) *Der prophylaktische Wachstumstest.* Außer von Ratten wird Vitamin B<sub>2</sub> noch von Küken benötigt, dagegen nicht von Tauben. Als Einheit wird nach GYÖRGY die Menge Flavin betrachtet, welche in 30 Tagen bei der Ratte eine Gewichtszunahme von 40 g bewirkt. Hierzu sind 8—10  $\gamma$  Lactoflavin notwendig.

*Flavinbestimmung auf chemischem Weg.* a) *Lumi-flavinmethode.* Durch Bestrahlung in n/2 NaOH wird Flavin in chloroformlösliches *Lumi-flavin* übergeführt und dann im Stufenphotometer gemessen (164, 184, 219).

b) *Fluoreszenzmethode.* Hier werden die Fluoreszenzintensitäten bestimmt (152, 154, 209).

<sup>1</sup> BOMSKOV: Meth. Vitaminf., S. 201.

<sup>2</sup> SHERMAN-BOURQUIN: J. amer. chem. Soc. **53**, 3501 (1931).

**Vorkommen.** Meist liegt Vitamin B<sub>2</sub> in der gebundenen Form vor. Freies Lactoflavin ist in der Molke und in der Netzhaut (154, 156) vorhanden. Nach THEORELL, KARRER und MALMBERG (215) besteht die Hauptmenge des Leberflavins aus Flavinphosphat. Quantitative Bestimmungen an verschiedenem Material sind mehrfach erfolgt (154, 160, 203, 221).

Tabelle 3<sup>1</sup>.

Untersuchtes Material		Gesamtflavinegehalt in $\gamma/g$ Frischgewicht	Untersuchtes Material		Gesamtflavinegehalt in $\gamma/g$ Frischgewicht
Leber . . . . .	Rind	10—20	Auge . . . . .	Rind	1—5
Niere . . . . .	„	10—20	Netzhaut . . . . .	„	1—5
Nebenniere . . . . .	„	5—10	Pigmentepithel . . . . .		0,5—1,0
Corpus luteum . . . . .	„	5—10	Auge . . . . .	Schaf	
Gehirn . . . . .	„	1—5	Netzhaut . . . . .		1—5
Ovarium . . . . .	„		Auge . . . . .	Kaninchen	0,025—0,5
Stroma . . . . .		1—5	Auge . . . . .	Huhn	1—5
Follikelwand . . . . .		0,025—0,5	Auge . . . . .	Fische	10—20
Follikelsaft . . . . .		0,025	Blut . . . . .	Rind	
Milz . . . . .	„	0,5—1,0	Vollblut . . . . .		0,025
Lunge . . . . .	„	0,5—1,0	Serum . . . . .		0,025
Hypophyse . . . . .	„		ROUX-Sarkom . . . . .	Huhn	0,5—1,0
Vorderlappen . . . . .		0,5—1,0	JENSEN-Sarkom . . . . .	Ratte	0,025—0,5
Hinterlappen . . . . .		0,025—0,5	Placenta . . . . .	Mensch	0,5—1,0

Der Vitamin B<sub>2</sub>-Komplex.*Vitamin B<sub>6</sub>.*

Die genaue Untersuchung des Vitamins B<sub>2</sub> zeigte seine komplexe Natur. Es wurde eine Aufteilung in mehrere Faktoren notwendig. Für sich allein entfalten sie in geringem Maße spezifische Wirkungen, doch wird erst durch Zufuhr *aller* Teilfaktoren optimale Wirkung erzielt. Vom Lactoflavin (Vitamin B<sub>2</sub> im engeren Sinn), dem Wachstumsfaktor, unterschied GYÖRGY (236) das Vitamin B<sub>6</sub>, welches als Schutzstoff bei der Rattenpellagra wirkt (Antidermatitis-Vitamin). Wahrscheinlich ist es mit dem Faktor Y von CHICK, COPPING und ROSCOE (231) identisch. Wie CHICK und Mitarbeiter (230) feststellten, bewirkt reines Lactoflavin in Tagesdosen von 12—20  $\gamma$  bei B<sub>2</sub>-arm ernährten Ratten eine wöchentliche Gewichtssteigerung von 6 g. Zur Erzielung normalen Wachstums (10—12 g Gewichtszunahme in der Woche) ist die Zufuhr eines in der Hefe enthaltenen Ergänzungsfaktors nötig (Vitamin B<sub>6</sub>?). Tägliche Lactoflavinegaben haben keine Wirkung auf die „Rattenpellagra.“ Der Ergänzungsfaktor allein bewirkt keine Wachstumssteigerung, heilt aber in geringem Maße die Rattendermatitis. Erst Lactoflavin und Vitamin B<sub>6</sub> zusammen heilen die Rattenpellagra, sowie die bei Lactoflavinmangel manchmal auftretende unspezifische Dermatitis und bewirken gleichzeitig normales Wachstum. Nach COPPING (232) wird die unspezifische, von Flavinmangel herrührende Hauterkrankung der Ratte in 50% der Fälle von reinem Lactoflavin beseitigt; die auf Vitamin B<sub>6</sub>-Ausfall beruhende Dermatitis erfährt durch alkoholische Extrakte aus Mais- oder Weizenkeimlingen rasche und vollständige Heilung.

<sup>1</sup> EULER, v. u. ADLER: Z. physiol. Chem. **223**, 108 (1934).

Es gibt rein pellagraartige Erkrankungen ohne Wachstumsstillstand (SURESMITH) und umgekehrt Wachstumsstillstand ohne Pellagraerscheinungen (SHERMAN-SANDELS).

GYÖRGY konnte bei Ratten auch durch Verfütterung einer an Lactoflavin reichen Kost typische Pellagrasymptome erzeugen. Nach diesen Befunden erscheint die Existenz eines selbständigen Antipellagrafaktors gesichert. Das Krankheitsbild der Pellagra ist folgendermaßen gekennzeichnet:

- a) Hautveränderungen, symmetrisches Erythem; Schuppenbildung.
- b) Störungen im Verdauungstractus.
- c) Neurologische Störungen.
- d) Störung der Blutbildung; Anämie vom Perniciosotyp. Daneben tritt bei B<sub>6</sub>-Mangel Erkrankung der Extremitäten auf (B<sub>6</sub>: Ratten-Akrodyniefaktor).

Angaben über die Verbreitung des Vitamins B<sub>6</sub> macht GYÖRGY (237), sowie DANN (233). Säugetierleber erwies sich als das B<sub>2</sub>- und B<sub>6</sub>-reichste Organ. Viel Vitamin B<sub>6</sub> fand der Autor im Fischfleisch (Hering, Lachs). Hefe, Eigelb, Salat, Spinat, Reiskleie, Mais und Weizenkeimlinge enthalten ebenfalls den Antidermatitisfaktor. Im Blut ist er nicht nachweisbar; er wird aber mit der Milch und dem Harn ausgeschieden.

Eine Diät, die zur Erzeugung einer B<sub>6</sub>-Avitaminosis dienen kann, hat GYÖRGY angegeben. Sie enthält reichlich Vitamin B<sub>1</sub>-, B<sub>2</sub>- und B<sub>4</sub>-Zulagen. Die Heilung der Dermatitis der Ratte wird als Test zur Auswertung von B<sub>6</sub>-Präparaten betrachtet.

Vielleicht liegt im Vitamin B<sub>6</sub> ähnlich wie im Lactoflavin ein Farbstoff vor. Vom sichtbaren und ultravioletten Licht wird es zerstört [GYÖRGY (238)]. Es ist löslich in Wasser und Alkohol, dialysierbar, sowie alkali- und thermostabil. BIRCH und GYÖRGY (227) fanden, daß bei Extraktion von Fischmuskel und von Weizenkeimlingen mit kochendem Wasser oder mit Alkohol nur ein Bruchteil des Vitamins erhalten wird. Erst nach Autolyse, oder noch besser nach Hydrolyse des Gewebes mit Papain wird vollständige Extraktion erreicht. Durch Pb-, Hg- und Ag-Salze, sowie durch Pikrinsäure ist Vitamin B<sub>6</sub> nicht fällbar, dagegen durch Phosphorwolframsäure. Fullererde adsorbiert Vitamin B<sub>6</sub> aus saurer Lösung. Bei der Elektrodialyse wandert es zur Kathode. Benzoylierung bewirkt Inaktivierung. Bei Behandlung mit salpetriger Säure bleibt die physiologische Aktivität erhalten. Das Vitamin besitzt demnach keine primären Aminogruppen, möglicherweise aber Hydroxyle. Es hat basischen Charakter. Über seine Wirkungsweise im Organismus kann noch nichts ausgesagt werden.

Wie oben erwähnt, bewirken Lactoflavin + Vitamin B<sub>6</sub> + Aneurin normale Entwicklung junger Ratten. EDGAR, MACRAE und VIVANCO (233a, 233b) haben gefunden, daß zum optimalen Wachstum außer den Vitaminen B<sub>1</sub> und B<sub>2</sub> noch zwei weitere thermostabile Faktoren erforderlich sind. Diese finden sich sowohl in gewöhnlichen Weizenkeim- und Hefeextrakten, als auch in sauren wässrigen Hefeauszügen, die im Autoklaven erhitzt und anschließend mit Fullererde behandelt worden sind. Einer der beiden Faktoren geht in das Fullererdefiltrat, der andere findet sich im Eluat der Fullererde. Ohne Lactoflavin bewirken die beiden Ergänzungsstoffe bei der Ratte keine Gewichtszunahme. Der im Filtrat enthaltene Faktor ist nicht mit dem Vitamin B<sub>6</sub> von GYÖRGY identisch.

Eine gewisse Ähnlichkeit besteht dagegen mit dem *Filtratfaktor* aus Leberextrakt [LEPKOVSKY und JUKES (244c)]. Zuerst wurde dieser Faktor durch ELVEHJEM und KOEHN (234a) beschrieben. Er verhütet oder heilt Küken-dermatitis (chick antidermatitis factor) und bewirkt Wachstum bei Küken und Ratten. FOUTS und Mitarbeiter (235b) berichten über günstige Wirkungen bei Behandlung der menschlichen Pellagra mit dem Filtratfaktor. KOEHN und ELVEHJEM (244a) erzielten damit Heilung bei der Schwarzungenkrankheit der Hunde. Nach Befunden von JUKES (239a) sind Filtratfaktor und PP-Faktor wahrscheinlich nicht identisch. Eine Anreicherung des ersteren haben KOEHN und ELVEHJEM (244) erzielt. Über einen photostabilen Faktor B<sub>v</sub> (aus Hefekochsaft), welcher zusammen mit Lactoflavin + Aneurin normales Wachstum junger Ratten bewirkt, berichten v. EULER und MALMBERG (235a).

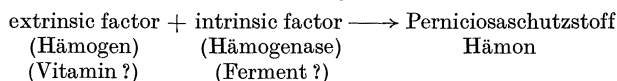
#### *PP-Faktor.*

Nach BIRCH, GYÖRGY und HARRIS (228) ist das Auftreten von Dermatitiserscheinungen bei der menschlichen Pellagra auf das Fehlen eines Faktors zurückzuführen, der vom Antidermatitisvitamin B<sub>6</sub> verschieden ist. Die Dermatitis der Rattenpellagra und diejenige der menschlichen Pellagra weisen zwar große Ähnlichkeit auf, sind aber nicht identisch (228), wie früher angenommen wurde. Der neue Faktor, ein weiterer Bestandteil des B<sub>2</sub>-Komplexes, wird PP-Faktor genannt (pellagra preventive faktor). Ratten benötigen ihn nicht oder bilden ihn selbst. Die menschliche Pellagra zeigt große Ähnlichkeit mit der Hundekrankheit „black tongue“ (Schwarzungenkrankheit). Der sie verhütende Faktor ist vielleicht mit dem PP-Faktor identisch.

Der Gehalt der Nahrungsmittel an Vitamin B<sub>6</sub> und PP-Faktor läuft nicht miteinander parallel. Dieser Befund war der erste Hinweis für die Existenz des letztgenannten Faktors. Mais und Melasse, die arm an PP-Faktor sind, weisen einen hohen Gehalt an Vitamin B<sub>6</sub> auf. Bei der Leber liegt das Verhältnis gerade umgekehrt. Fische sind reich an PP-Faktor. Viel findet sich in Trockenhefe, Weizenkeimlingen, Fleisch, weniger in der Milch. Einen geringen Gehalt haben Butter und Casein; Hafer- und Maismehl, Reis, Erbsen, Tomatensaft und Speck sind frei davon.

#### *Das Antiperniciosa-Prinzip.*

Der B<sub>2</sub>-Komplex scheint bei seiner Aufteilung in Vitamin B<sub>2</sub> (Lactoflavin), Vitamin B<sub>6</sub> (Rattenpellagra-Faktor) und PP-Faktor (pellagra preventive faktor) noch nicht in allen Komponenten erfaßt zu sein. Bei einer Reihe von Erkrankungen, wie perniziöser Anämie des Menschen, Sprue, „black tongue“ des Hundes, experimenteller Rattensprue, ferner bei B<sub>2</sub>-Komplex-Avitaminosen lassen sich verschiedene, gemeinsame oder doch sehr ähnliche Krankheitserscheinungen feststellen. Fast immer treten hyperchrome Anämien auf. Nach CASTLE ist hierfür das Fehlen eines „antianämischen“ Vitamins verantwortlich. Im Organismus wirkt ein „Antiperniciosa-Prinzip“, das für eine geregelte Blutbildung sorgt. Seine Bildung kann nach CASTLE etwa folgendermaßen veranschaulicht werden:



Demnach muß dem Organismus ein bestimmter Stoff (Vitamincharakter?) zugeführt werden, der im Verdauungstractus (Magen) zusammen mit einem

vom Körper selbst erzeugten Faktor (Hormon, Ferment) den wirksamen Schutzstoff bildet. Der extrinsic factor gehört vielleicht ebenfalls dem B<sub>2</sub>-Komplex an.

#### Vitamin B<sub>3</sub>.

Nach Ernährung mit B<sub>1</sub>-freier Kost entwickelt sich bei Tauben eine Polyneuritis, die von einer Gewichtsabnahme begleitet ist. Vitamin B<sub>1</sub>-Präparate, die durch Adsorption an Fullererde hergestellt worden sind, heilen die Polyneuritis, dagegen bewirken sie keine positive Gewichtsänderung. Wird aber statt Vitamin B<sub>1</sub> Hefe gegeben, dann tritt neben Besserung der polyneuritischen Störungen auch wieder Gewichtszunahme ein. Mit der Hefe wird ein Faktor B<sub>3</sub> zugeführt, der von Tauben und Küken, dagegen nicht von Ratten benötigt wird. Zum Aus-testen von Vitamin B<sub>3</sub>-Präparaten verwendet man Tauben. Sie werden zunächst B-frei ernährt, erhalten dann B<sub>1</sub>-Konzentrat und schließlich die zu prüfende Substanz. Die Gewichtszunahme ist vom Vitamin B<sub>3</sub>-Gehalt abhängig.

Vitamin B<sub>3</sub> findet sich in Hefe und Getreide. Muskel, Leber und Milch enthalten wenig. Über seine Eigenschaften ist nur wenig bekannt. Vitamin B<sub>3</sub> löst sich in Wasser. Erhitzen auf 60° und Einwirkung von Alkalien zerstören es. Es ist schwer an Fullererde adsorbierbar.

Eine Methode zur Darstellung von Vitamin B<sub>3</sub>-Konzentraten haben neuerdings CARTER und O'BRIEN ausgearbeitet (228b). Nach CARTER und O'BRIEN besteht B<sub>3</sub> mindestens aus 2 Teilfaktoren (228c).

#### Vitamin B<sub>4</sub>.

Vitamin B<sub>4</sub> wird von Ratten und Küken benötigt. Im Vorkommen ist Vitamin B<sub>4</sub> meist eng vergesellschaftet mit Vitamin B<sub>1</sub>. Sein Fehlen verursacht bei der Ratte Muskel-, Herz- und Gleichgewichtsstörungen, Gewichtsstillstand und Wachstumshemmung.

Zur Auswertung des Vitamins B<sub>2</sub> ist ein Zusatz von B<sub>4</sub> (Hefe) zur Diät (BOURQUIN-SHERMAN-Diät) erforderlich. Umgekehrt muß zur Bestimmung des Vitamins B<sub>4</sub> die Diät durch Lactoflavin ergänzt werden.

Vitamin B<sub>4</sub> findet sich in Hefe, Leber, Niere, Herz und Blut; ferner ist es in getrocknetem Gras, Erdnüssen und Weizenkeimen reichlich vorhanden (242). Die Darstellung von B<sub>4</sub>-Konzentraten beruht auf der Fällbarkeit des B<sub>4</sub> durch Quecksilbersulfat und auf der leichten Adsorbierbarkeit an Norit aus saurer Lösung. Durch beide Verfahren erfolgt Trennung vom Aneurin. B<sub>4</sub> ist thermolabil, löslich in Wasser, unlöslich in absolutem Alkohol und in Aceton. Mit Merkurisulfat und Phosphorwolframsäure wird es aus saurer Lösung gefällt. Nach KINNERSLEY und Mitarbeitern (240) ist vielleicht Vitamin B<sub>4</sub> in zwei Faktoren B<sub>4a</sub> und B<sub>4b</sub> aufzuteilen. Von anderer Seite wieder wurden Zweifel an der Existenz des B<sub>4</sub>-Faktors geäußert. So soll Vitamin B<sub>1</sub>, in hinreichenden Mengen gegeben, in der Lage sein, einen B<sub>4</sub>-Mangel zu beseitigen (234, 240). Eine typische B<sub>4</sub>-Avitaminose haben KLINE und Mitarbeiter (241) mit einer weitgehend gereinigten Grunddiät erzielt. Vgl. auch (244).

#### Vitamin B<sub>5</sub>.

Tauben, die ausschließlich mit poliertem Reis ernährt werden, machen einen Gewichtssturz durch, der unabhängig vom Aneurin ist. Hefeextrakt verhindert die Gewichtsabnahme ohne jedoch eine Gewichtssteigerung zu bewirken.

Vitamin B<sub>5</sub> ist hitze- und alkalistabil. Es unterscheidet sich darin von den übrigen B-Faktoren. Es wurde in Weizen, Marmite und Hefe nachgewiesen.

Zur Darstellung von Konzentraten geht man von Hefeextrakten aus. Die Vitamine werden an Kohle adsorbiert. Dann eluiert man mit 50%igem, angesäuertem Alkohol. Im Eluat finden sich Vitamin B<sub>4</sub> und Vitamin B<sub>5</sub>. Bei der Behandlung im Autoklaven wird B<sub>4</sub> zerstört, B<sub>5</sub> bleibt erhalten. Es ist nicht fällbar durch Bleiacetat oder Bariumhydroxyd.

#### Vitamin B<sub>7</sub>.

Bei B-Vitaminmangel werden neben den nervösen Schädigungen und den Wachstumsstörungen auch Ausfallserscheinungen am Verdauungstractus beobachtet. Aus Reiskleie oder aus Material, welches den gesamten Vitamin B-Komplex enthält, kann durch Extraktion mit Alkohol ein Stoff (229) abgetrennt werden, der das Versuchstier bei B-Avitaminose völlig vor den Mangelsymptomen am Magen-Darm-Kanal schützt. Die nervösen Störungen und die Wachstumschädigungen bleiben unbeeinflusst.

#### Vitamin C. (Antiskorbutisches Vitamin, l-Ascorbinsäure.)

**Einleitung.** 1928 isolierte SZENT-GYÖRGYI (320) aus Ochsennebenieren, sowie aus Apfelsinen und Kohl eine Verbindung der Zusammensetzung C<sub>6</sub>H<sub>8</sub>O<sub>6</sub>, die er Hexuronsäure nannte. 1932 erkannten SZENT-GYÖRGYI (321), TILLMANS (326) und KING (285) die Identität mit Vitamin C. Die Konstitutionsaufklärung verdankt man in erster Linie den Arbeitskreisen von HAWORTH (257, 275, 279), MICHEEL (294) und KARRER (282). Schon 1933 konnten REICHSTEIN (307, 311) sowie HAWORTH und Mitarbeiter (276, 277, 279) über eine Synthese der Ascorbinsäure berichten.

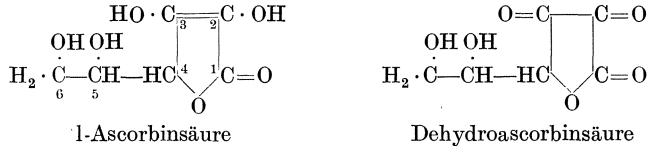
**Darstellung.** Was die Darstellung des Vitamins C betrifft, so sei auf die Arbeiten von KING und Mitarbeitern (274, 286, 332), SVIRBELY und SZENT-GYÖRGYI (319) sowie TILLMANS und Mitarbeiter (327) verwiesen.

**Eigenschaften.** l-Ascorbinsäure krystallisiert in weißen Kristallen vom F. 192°. Sie ist löslich in Wasser, Alkohol und Aceton, unlöslich in Äther und Benzol.  $[\alpha]_D^{20} = +24^\circ$  (in n/2 HCl). Krystallographische und röntgenographische Daten geben COX und GOODWIN (258). Ascorbinsäure besitzt ein starkes Reduktionsvermögen, worauf die zahlreichen chemischen Bestimmungsmethoden beruhen. Im trockensten Zustand ist sie sehr beständig gegen Luftsauerstoff, Licht und erhöhte Temperatur (287). Dagegen werden wäßrige alkalische und neutrale Lösungen rasch oxydiert. Bei Abwesenheit von Luftsauerstoff sind auch wäßrige Lösungen lang haltbar. Cu-Spuren beschleunigen die Inaktivierung. In saurer Lösung sowie in pflanzlichen Geweben erscheint Ascorbinsäure viel stabiler (s. weiter unten!). Wahrscheinlich sind hier hemmende Schutzvorrichtungen zugegen. Auch eine wäßrige Lösung des Natriumsalzes (p<sub>H</sub> = 6,0—6,5) ist stabiler als eine solche der freien Säure. Der Träger des sauren Charakters scheint vornehmlich das enolische Hydroxyl in 3-Stellung zu sein. Eine enolische OH-Gruppe läßt sich mit Lauge (Phenolphthalein als Indicator) titrieren.

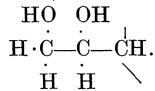
**Konstitution.** Die starke Reduktionswirkung der Ascorbinsäure in saurer Lösung beruht auf der Gegenwart einer Atomgruppierung  $\begin{array}{c} \text{—C=C—C=O} \\ | \quad | \quad | \\ \text{OH OH} \end{array}$  (268).

Methylierung mit Diazomethan (282, 296) führt zu einem Dimethylderivat, das

weder reduzierend noch antiskorbutisch wirkt. Ascorbinsäure (328) und ihre Dimethylverbindung [F. 63<sup>0</sup> (231)] geben mit Aceton eine Isopropylidenverbindung (F. 220<sup>0</sup> bzw. 101<sup>0</sup>). Außer den beiden verätherten enolischen Hydroxylen sind also noch 2 benachbarte alkoholische OH-Gruppen im Molekül vorhanden. Bei der Einwirkung von Triäthylchlorid auf Ascorbinsäure entsteht ein Triphenylmethyläther (329), der noch beide enolischen Hydroxyle enthält (283). Damit ist eine der alkoholischen Gruppen als endständiges, primäres Hydroxyl festgelegt. Aus der 2,3-Dimethylascorbinsäure (II) (Schema 1) bildet sich durch Umsetzung mit p-Nitrobenzoylchlorid ein Dibenzoat (V). Dessen Ozonspaltung (297) ergibt ein

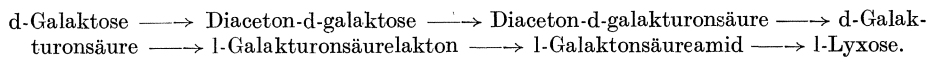


Derivat der Oxalyl-l-threonsäure (VI). Zwei Hydroxyle sind mit p-Nitrobenzoesäure, ein weiteres ist mit dem Methyl-oxalylrest verestert. Die anschließende Verseifung gibt 2 Mol Methanol (VIIc), 2 Mol p-Nitrobenzoesäure (VIII d), 1 Mol Oxalsäure (VII b) und 1 Mol l-Threonsäure (VII a). Der von HAWORTH, HIRST und Mitarbeitern (279) durchgeführte Ozonabbau des Tetramethyl-Vitamins liefert folgerichtig Dimethyl-l-threonsäure. Aus den Ergebnissen des Abbaus schließt man, daß 2 Hydroxyle an einer Doppelbindung stehen, die durch die Ozonisierung aufgespalten wird. Ferner muß die Doppelbindung in einem stabilen (Lacton-) Ring liegen, da sonst 2 Spaltstücke entstehen würden. Die Entscheidung, ob ein Pyran- oder ein Furanring im Molekül vorhanden ist, kann durch die Oxydationsmethode von CRIEGEE (258a) getroffen werden. Liegt ein Fünfring vor, so muß im Molekül eine Seitenkette folgender Art nachzuweisen sein:

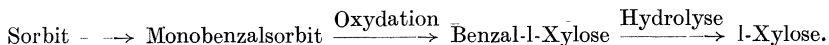


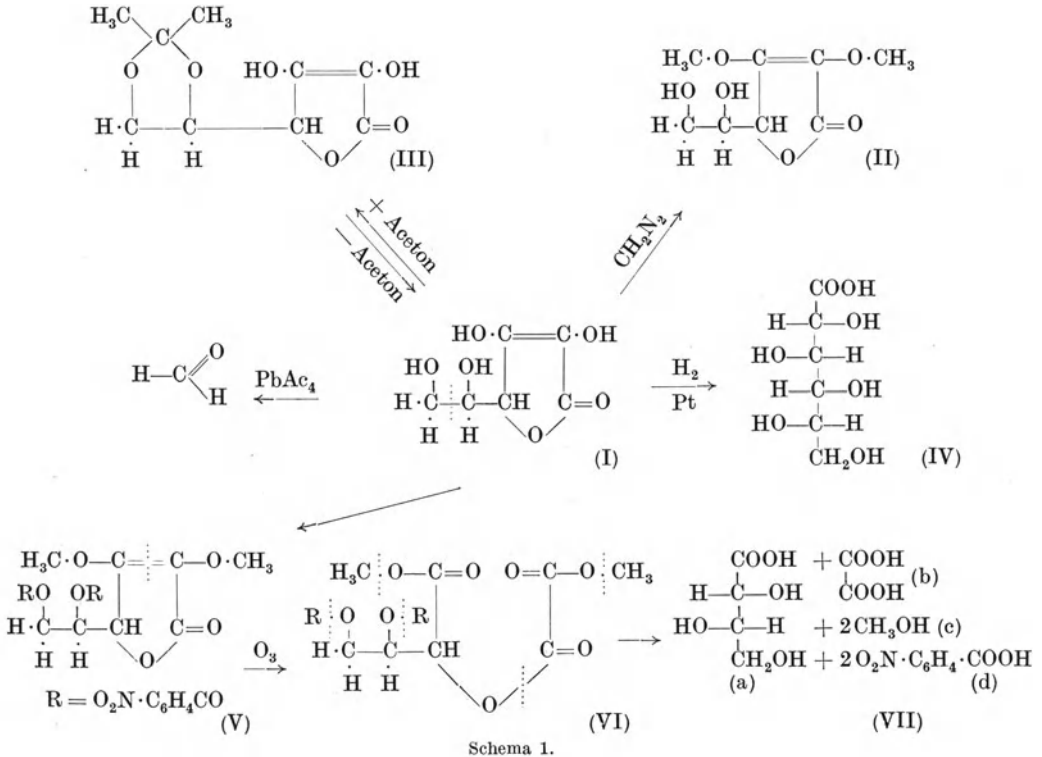
Nach CRIEGEE geben nur solche primäre Alkoholgruppen bei der Oxydation mit Bleitetraacetat Formaldehyd, die in Nachbarstellung ein weiteres Hydroxyl haben. Aus der Dimethylascorbinsäure wird nach dem erwähnten Verfahren in 70% iger Ausbeute Formaldehyd erhalten (295). Weiterhin führt die katalytische Hydrierung zur l-Idonsäure (IV) (295), so daß die angegebene Formel für Ascorbinsäure völlig gesichert ist. In Schema 1 (S. 198) sind die wichtigsten zur Konstitutionsermittlung eingeschlagenen Wege kurz schematisch zusammengefaßt.

**Synthese.** Verschiedene Synthesen wurden innerhalb kurzer Zeit durchgeführt. Die erste gelang etwa gleichzeitig REICHSTEIN (307, 311), sowie HAWORTH und Mitarbeitern (279). Ausgangsmaterial ist l-Xyloson, das auf folgendem umständlichem Wege gewonnen wird:

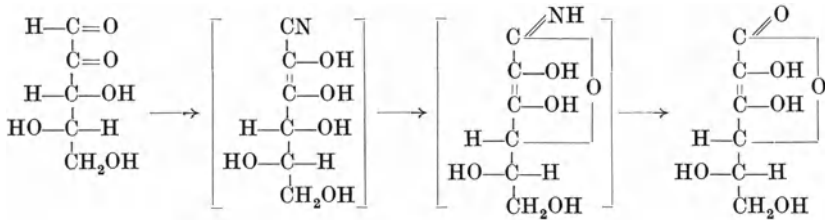


l-Lyxose gibt, da epimer mit l-Xylose, das gleiche Oson. Bedeutend einfacher ist die Darstellung der l-Xylose aus Sorbit (330):





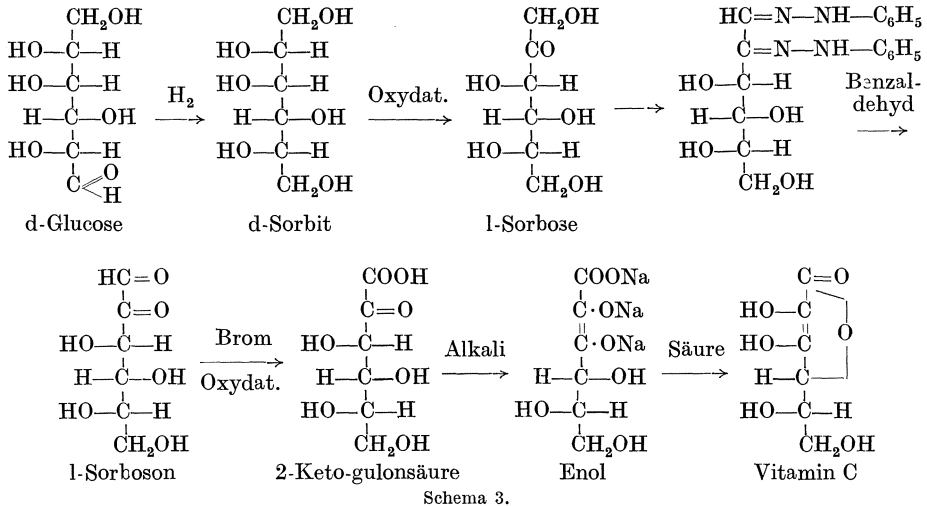
l-Xylosen wird durch Cyanhydrinsynthese in das Nitril einer  $\beta$ -Ketonsäure übergeführt. Bei der Verseifung entsteht unter Lactonringschluß das Vitamin.



MICHEEL (298, 299) ging bei der Synthese von der d-Glucose aus, die durch katalytische Reduktion in l-Sorbit übergeführt wird. *Bacterium xylinum* oxydiert diesen zu l-Sorbose. Über das Phenylosazon der letzteren wird das l-Sorbose und daraus durch Oxydation mit Brom 2-Keto-l-gulonsäure erhalten. Da das Vitamin C als das enolisierte Lacton einer 2-Ketosäure betrachtet werden kann, muß eine Überführung einer entsprechenden 2-Ketosäure in das Vitamin möglich sein. Dies ist tatsächlich der Fall. In alkalischer Lösung ist die Natriumverbindung des Enols vorhanden (trans- und cis-Form möglich). Beim Ansäuern wird bei der cis-Form der Lactonring geschlossen (Schema 3).

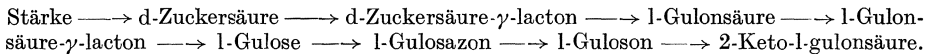
Einen ähnlichen Weg nimmt eine Synthese von REICHSTEIN (309). Aus der 2-Keto-l-gulonsäure wird durch Kochen in mineral-saurer Lösung Ascorbinsäure





Schema 3.

erhalten. Ausgehend von Stärke hat SAH (313) nach folgendem Reaktionsschema Vitamin C aufbauen können:

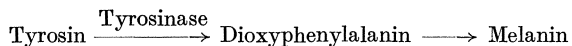


Dem nämlichen Autor ist auch eine Darstellung der Ascorbinsäure aus Rohrzucker gelungen (314). HELFERICH und PETERS (278) haben durch Kondensation von Glyoxylsäureestern mit Aldosen im alkalischen Medium Ascorbinsäure, sowie Isomere und Homologe erhalten. Auch die anderen angeführten Synthesen ermöglichen die Darstellung Isomerer und Homologer der Ascorbinsäure (248, 291, 292, 301, 302, 308, 309, 310, 311, 312).

**Oxydation der Ascorbinsäure.** In Lösungen mit einem  $p_H$  unter 7 ist Ascorbinsäure nicht autoxydabel. Kupferspuren katalysieren auch in diesem Fall die Autoxydation durch den Luftsauerstoff (249, 249a, 268a). Kleine Mengen tierischer Gewebeextrakte verhindern die Oxydation von Vitamin C-Lösungen an der Luft (293). Auch dialysierte Gewebeextrakte üben noch die schützende Wirkung aus. In Geweben und biologischen Flüssigkeiten liegt Ascorbinsäure meist in der reduzierten Form vor, obgleich Kupfer anwesend ist (247, 249, 251, 262, 270). Es müssen also Schutzvorkehrungen getroffen sein, die eine Oxydation hintanhaltend. Andere biologische Medien wieder, vorwiegend pflanzlichen Ursprungs (Pflanzensäfte), oxydieren Ascorbinsäure mit meßbarer Geschwindigkeit (322, 325, 336). Von TAUBER und KLEINER (324) wurde in *Cucurbita maxima* eine *Oxydase* aufgefunden, welche spezifisch Ascorbinsäure in ihre Dehydroform überführt. Vitamin C wird vor Oxydation durch solche Verbindungen geschützt, welche die Schwermetallkatalyse hemmen: Glutathion, Proteine, Aminosäuren usw. HOPKINS und MORGAN (280) stellten fest, daß bei Zugabe von Ascorbinsäure und Glutathion zu Blumenkohlsaft (Ascorbinsäure-Oxydase enthaltend) erstere völlig vor Oxydation bewahrt bleibt, während Glutathion oxydiert wird. Oxydierende Enzyme wurden auch in Erbsen, Bohnen, Mais, Karotten und Spinat nachgewiesen. Durch Erhitzen auf 100° während kurzer Zeit wird die Ascorbinsäureoxydase völlig inaktiviert. Das Enzym führt Vitamin C in die

Dehydroform über, welche leicht durch nichtenzymatische Vorgänge in biologisch unwirksame Produkte (284) übergeht. Aus *Cucumis sativus* wurden Preßsäfte erhalten, welche frei von Peroxydase sind und ein Enzymsystem enthalten, das Vitamin C oxydiert (315).

**Ascorbinsäure und Enzyme.** Interessant sind die Beziehungen, die zwischen Ascorbinsäure und manchen Enzymen bestehen. Gewisse Systeme werden von ihr aktiviert, andere wieder gehemmt. Die catheptischen Enzyme der Leber (265, 283 a), Papain (290) und Arginase (260, 306) werden aktiviert. Auf  $\beta$ -h-Fructosidase (333) und Weizenamylase wirkt Ascorbinsäure hemmend ein. Die Reaktion:



wird in der zweiten Stufe von Vitamin C gehindert (246). Ebenso wird die Dopa-Reaktion (Dunkelfärbung von Gewebeschnitten durch Dioxyphenylalanin) bei Gegenwart von Ascorbinsäure negativ. Es scheint, daß das Vitamin den Pigmentstoffwechsel beeinflusst. Bei der ADDISONschen Krankheit wird durch Vitamin C-Gaben die Pigmentierung verringert (300, 323).

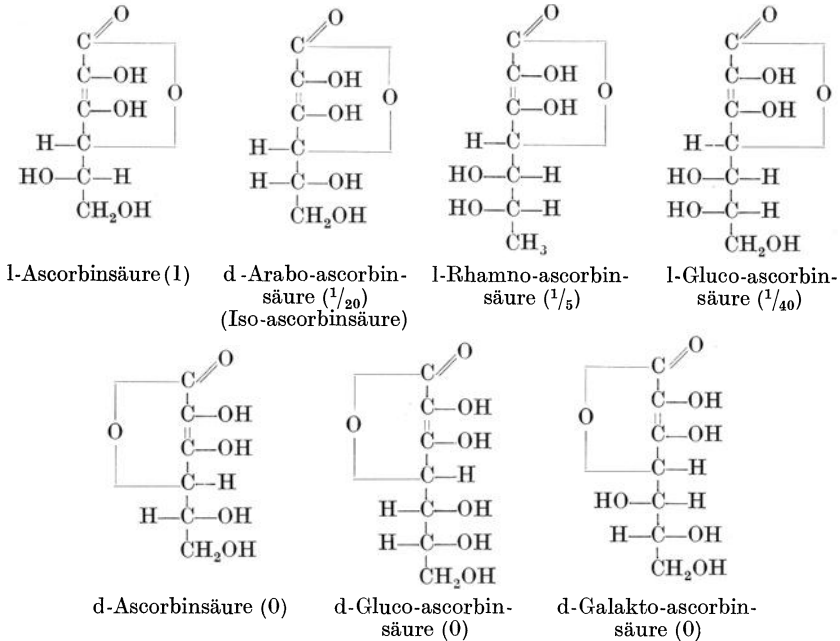
Mit Fermentwirkungen der Ascorbinsäure selbst befaßt sich eine Arbeit von G. WOKER und J. ANTENER (335, 335 a).

**Spezifität.** Einige Isomere und Homologe zeigen, wenn auch in geringerem Maße, antiskorbutische Wirkung (336 a). Aus den nachfolgenden Formelbildern läßt sich entnehmen, daß die Konfiguration des 4. C-Atoms den entscheidenden Einfluß auf die Wirksamkeit ausübt. Die Anordnung an den übrigen C-Atomen scheint nur den Grad der Wirkung zu beeinflussen. Auch für die C<sub>7</sub>-Reihe konnte dies bestätigt werden. l-Rhamno-ascorbinsäure hat am C<sub>4</sub>-Atom d-Konfiguration (analog der l-Ascorbinsäure). Sie zeigt  $\frac{1}{5}$  der Vitamin C-Wirkung (Schema 4).

Reversibel oxydierte l-Ascorbinsäure (Dehydroascorbinsäure) zeigt ebenfalls antiskorbutische Aktivität (277 a, 268 b, 312 a); nach ROE und BARNUM (312 a) beträgt diese etwa  $\frac{1}{4}$  derjenigen der reduzierten Form (l-Ascorbinsäure).

**Vorkommen.** Viele Untersuchungen befassen sich mit dem Vorkommen der Ascorbinsäure im Pflanzenreich und in Nahrungsmitteln. Nach SZENT-GYÖRGYI weist die frische Paprikafrucht einen sehr hohen Vitamin C-Gehalt auf (viermal so viel wie die Apfelsine). Sie wird aber noch übertroffen von der bei uns heimischen Gladiole. Diese enthält durchschnittlich dreimal so viel Vitamin C wie die Paprikafrucht. Im optimalen Fall wurde bei einer Varietät 11,8% der Trockensubstanz an l-Ascorbinsäure gefunden. Der durchschnittliche Gehalt beträgt 5—7%. Sehr Vitamin C-reich ist ferner die Iris und die auch bei uns angebaute Yuccapflanze. Eine umfangreiche Zusammenstellung des Ascorbinsäuregehaltes von Pflanzen, Früchten und Gemüsearten findet sich in E. MERCK'S Jahresbericht 1935 (334).

Im Tierkörper ist Vitamin C, sowohl in Organen wie in Körperflüssigkeiten fast überall nachweisbar. Häufig wurde der Vitamingehalt der Augenlinse und der Netzhaut untersucht (253, 254, 256, 273). In der Linse von Kaninchen und Meerschweinchen fanden EULER und MALMBERG (267) 0,16 mg pro g. Bei Vitamin C-Mangel tritt ein Absinken auf 0,005 bzw. 0,10 mg pro g ein. Umgekehrt steigern hohe Vitamin C-Gaben den Gehalt auf 0,26 mg pro g. Die menschliche Augenlinse weist durchschnittlich 0,31 mg pro g Ascorbinsäure auf; bei Katarakt 0,05 mg pro g (s. a. 253, 254, 267!).



Schema 4.

Die eingeklammerten Zahlen geben die Wirksamkeit verglichen mit Vitamin C wieder.

Das Gehirn zeigt einen beträchtlichen Vitamingehalt [(288, 303, 304), Hypophyse (272)], desgl. die Nebenniere. In ungefähr abnehmender Reihe folgen Corpus luteum, Thymus, Pankreas, Leber, Niere, Milz, Hoden, Lunge, Herz und Schilddrüse. In der Cerebrospinalflüssigkeit konnte es ebenfalls nachgewiesen werden (303, 305). Bei stark erhöhtem Stoffwechsel (Malaria, Basedow) sinkt der Gehalt an Vitamin C stark ab. Sehr wenig findet sich im Blut. Die Konzentration steht in engem Zusammenhang mit den aufgenommenen und den im Urin wieder ausgeschiedenen Vitamin C-Beträgen. Bei Skorbut sinkt der Vitamin C-Spiegel unter 0,4 mg-% (325a), bei Sättigung beträgt er 0,9—1,5 mg-% (258b, 333a). Die Verteilung zwischen Plasma und Erythrocyten ist gleichmäßig (262), dagegen ist in den Leukocyten bedeutend mehr nachweisbar (316). Den Vitamin C-Gehalt der Frauenmilch bestimmte STOERR (317) zu 30 mg pro Liter, den der Kuhmilch zu 7—28 mg pro Liter [Methode nach BEZSSONOFF (252)]. SELLEG und KING (314a) finden für den Vitamingehalt der menschlichen Milch, bei günstigen Ernährungsbedingungen, 5,5—8 mg pro 100 ccm. Die Mengenverhältnisse im Urin schwanken stark. Sie sind abhängig von der aufgenommenen Menge, sowie vom jeweiligen Sättigungsgrad des Körpers an Vitamin C (259, 266, 267a).

**Bestimmung.** *Biologische Methoden.* Vitamin C kann im kurativen und im prophylaktischen Test ausgewertet werden (Einzelheiten bei BOMSKOV<sup>1</sup>). Versuchstier ist das Meerschweinchen. Ernährung mit Vitamin C-freier Diät bewirkt nach 2—3 Wochen das Auftreten der Skorbutsymptome: Gelenkschwellungen, Veränderungen an Knochen und Zähnen, Frakturen, Hämorrhagien.

<sup>1</sup> BOMSKOV: Meth. Vitaminf., S. 255 f.

a) Der *prophylaktische Minimaldosistest* ergibt die Substanzmenge, welche das Tier eben völlig frei von irgendwelchen skorbutischen Erscheinungen hält.

b) Der *prophylaktische Test* von SHERMAN-LA MER-CAMPBELL.

c) Der *Schneidezahnwurzel-Test* nach HÖJER und die Abänderung nach KEY-ELPHICK.

Schon viel früher als sie sichtbaren Skorbutsymptome treten mikroskopische Veränderungen an den Wurzeln der Schneidezähne auf. Vitamin C verhindert diese oder heilt sie.

d) Der *kurative Wachstumstest*. Die Auswertung erfolgt aus dem Gewichtsanstieg, der nach Zusatz der vitaminhaltigen Substanz den durch die Skorbutkost bewirkten Gewichtsabfall ablöst.

*Chemische Methoden.* Diese Verfahren beruhen auf dem ausgeprägten Reduktionsvermögen gegenüber Silbernitrat, Indophenolen, Jod, Phosphorwolframmolybdänsäure, Kaliumferricyanid u. a. Keines der geübten Verfahren gibt völlig sichere Werte. Im Zweifelsfall muß auf den Tierversuch zurückgegriffen werden. In Pflanzensäften, Organextrakten und Körperflüssigkeiten sind stets reduzierende Begleitstoffe vorhanden, die mehr oder weniger miterfaßt werden. Die Abänderungen der klassischen TILLMANSSchen Methode gehen deshalb darauf hinaus, die störenden Substanzen durch geeignete Fällungsmittel und Titration bei günstigem  $p_H$  möglichst auszuschalten. Oft entspricht einem großen Titrationswert nur ein niedriger biologischer Wirkungsgrad. Nach VAN EEKELLEN und EMMERLE (263) stören bei der Titration mit TILLMANS-Reagens, wenn im neutralen Medium gearbeitet wird: Cystein, Glutathion, Ferrosalze; im sauren: Cystein, Ergothionein. Cystein, Glutathion, Ergothionein, Tannin und Thiosulfat (Harn!) können durch Merkuriacetat beseitigt werden. Schwefelwasserstoff entfernt das überflüssige Reagens. Allerdings ist es möglich, daß bei der Fällungen Ascorbinsäure adsorbiert und damit ein zu niedriger Wert gefunden wird (267). Zum Ansäuern schlagen FUJITA und IWATAKE (269) Metaphosphorsäure vor, da Trichloressigsäure selbst schon den Indophenolindicator beeinflusst. BEZSSONOFF ersetzt die TILLMANSSche Titrationsmethode durch ein colorimetrisches Verfahren, das mit Monomolybdophosphorwolframsäure arbeitet (252). In Harnproben wurde danach viel zu hohe Werte für Vitamin C gefunden (264), da das Reagens nicht spezifisch ist. Harnsäure gibt neben anderen Stoffen positive Werte (331). ROE (312b) schlägt zur Bestimmung eine Methode vor, welche darauf beruht, daß die reduzierte Form des Vitamins C beim Kochen mit Salzsäure Furfurol gibt. Dieses kann mit Anilinacetat colorimetrisch bestimmt werden. Es sei noch eine von MARTINI und BONSIGNORE (289) angegebene Methode erwähnt. Methylenblau wird von Ascorbinsäure bei Belichtung zur Leukobase reduziert. 2,3  $\gamma$  geben noch eine meßbare Entfärbung. Auch elektrometrische (250) und spektrophotometrische Verfahren wurden zur Vitamin C-Bestimmung herangezogen. Bei histochemischen Untersuchungen kann der Nachweis mit Silbernitrat geführt werden (255, 271, 318). Mit der Bestimmung in Gewebeschnitten und in einzelnen Zellen haben sich ferner GLICK und BISKIND befaßt: Corpus luteum (254a), Nebenniere (271a), Thymusdrüse (271b), Darm (271c).

Neuere Arbeiten, die sich mit der Bestimmung im Blut beschäftigen, liegen vor von FARMER und ABT (268c), TAYLOR und Mitarbeitern (325a), PIJOAN, TOWNSEND und WILSON (302a).

*Standard.* Als internationale Einheit galt 0,1 ccm Citronensaft, der nach bestimmter Vorschrift zubereitet wurde. 10 internationale Einheiten entsprachen ungefähr einer Meerschweincheneinheit. Nach einer Festsetzung der internationalen Vitaminkonferenz wird als neue Einheit die Wirkung von 0,05 mg reiner l-Ascorbinsäure, welche ungefähr 0,1 ccm Citronensaft entspricht eingeführt<sup>1</sup>.

**Vitamin C-Bedarf des Menschen.** Der tägliche Vitamin C-Bedarf des Menschen kann nicht mit Sicherheit angegeben werden. Es kommt hinzu, daß die Dosen, welche das Auftreten sichtbarer Skorbutmerkmale verhindern, was bei normaler Ernährung wohl stets der Fall ist, noch lange nicht ausreichen, das Auftreten einer *latenten Avitaminose* zu vermeiden. Heute neigt man immer mehr der Ansicht zu, daß viele, klinisch nicht einwandfrei erfaßbare und deutbare Krankheitsbilder latenten Avitaminosen zuzuordnen sind. Der früher als Minimum des Vitamin C-Bedarfs des Erwachsenen angenommene Betrag von 10—20 mg ist bestimmt zu niedrig gegriffen. Nach VAN EEKELLEN braucht der Erwachsene unter normalen Bedingungen etwa 20 mg täglich (261). Der Gehalt an Vitamin C in Blut und Harn hängt von der aufgenommenen und im Körper gespeicherten Menge ab. Im Sättigungsfalle finden sich im Blut etwa 13 mg pro Liter. Wird dieser Stand überschritten, dann erfolgt Ausscheidung im Harn. Auffallend ist, daß im Vergleich zu anderen Vitaminen der Organismus vom Vitamin C verhältnismäßig hohe Beträge benötigt. Über die Wirkungsweise des Vitamins in der Zelle läßt sich etwas Sicheres nicht aussagen. Für die Therapie ist reine Ascorbinsäure zu einem wertvollen Heilmittel geworden (*Cebion*, E. MERCK, *Cantan*, BAEYER).

#### Vitamin H.

**Allgemeines.** Wir kennen heute mehrere Faktoren, welche in den Stoffwechsel der Haut eingreifen: Vitamin B<sub>6</sub>, den Schutzstoff bei Rattenpellagra, den die menschliche Pellagra beeinflussenden PP-Faktor (Pellagra-preventive factor), Lactoflavin, das neben seiner ausgesprochenen Wachstumswirkung auch Beziehung zu Hautschädigungen (verschieden von Pellagra!) zeigt, und schließlich das Vitamin H, welches aber nicht dem B-Komplex angehört.

**H-Avitaminose.** 1931 erkannte P. GYÖRGY (339), daß der H-Faktor ein für den Menschen wichtiger Bestandteil der Nahrung ist. Er stellte fest, daß bei H-Avitaminose der Ratte ein Krankheitsbild vorliegt, das verschieden von dem der Pellagra ist, das aber eine auffallende Ähnlichkeit mit dem menschlichen Status seborrhoicus hat. Neuere Untersuchungen allerdings betonen wieder, daß zwischen dem menschlichen seborrhoischen Ekzem und der H-avitaminotischen Rattendermatitis Unterschiede bestehen, welche die Bedeutung des Vitamins H für den Menschen noch ziemlich zweifelhaft erscheinen lassen.

Als H-Mangeldiät findet folgendes Futtergemisch Anwendung:

Weizenstärke . . . . .	50%	Zitronensaft . . . . .	5%
Eieralbumin . . . . .	20%	Hefeextrakt . . . . .	4%
Olivenöl . . . . .	15%	Lebertran . . . . .	1%
Salzmischung . . . . .	5%		

(Viel Eiweiß, reichlich Vitamin A, B-Komplex, C und D). Die typischen Krankheitsbilder erscheinen nach 1—2 Monaten. An viel beanspruchten Körper-

<sup>1</sup> Lancet 1934, 44.

stellen, wie Ellenbogen, Hals, Bauch setzt Haarausfall ein, Mundränder und Augenlider entzündeten sich. Mit fortschreitender Erkrankung greift der Haarausfall weiter um sich; es entstehen große, kahle Flächen. Die Haut wird schlaff, trocken und rissig. Es besteht Neigung zu Blutungen und Vereiterungen. Oft bildet sich an den entzündeten Stellen später eine Art Schuppenpanzer. Die allgemeine Widerstandsfähigkeit der Tiere sinkt; Pneumonien, Durchfall, Geschwürbildung begleiten die Krankheit. Wird nunmehr H-Vitamin zugeführt, dann beginnt bald eine Besserung. Die Krustenbildung schwindet, die Haut strafft sich, und ein neues, dichtes Haarkleid wächst wieder.

Diese experimentelle Rattenseborrhoe gleicht in vielem dem menschlichen Status seborrhoicus. Die H-Mangelerkrankungen sind eine Folge krankhafter Veränderungen des Hautstoffwechsels, vor allem des Fettstoffwechsels. Zur Erzeugung der Krankheit ist noch ein unbekannter toxischer Faktor, der mit Sicherheit im Eialbumin zugegen ist, nötig. Reichliche Eiweißzufuhr wirkt, ebenso wie übermäßige Fettgaben, begünstigend auf das Auftreten der H-Mangelkrankheit ein. Durch Erhitzen auf 80° oder durch eiweißspaltende Fermente geht die toxische Wirkung des Eiweißes verloren. Vielleicht wirkt Vitamin H im Organismus ganz allgemein als entgiftender Faktor.

**Bestimmung.** Mittels des Rattentestes kann eine einigermaßen quantitative Erfassung des Vitamins erfolgen. Als Einheit gilt die Menge aktiver Substanz, welche bei täglicher Darreichung eine H-avitaminotische Ratte innerhalb 4 Wochen völlig heilt. Subcutane Zufuhr ist wirksamer als perorale (5 : 1).

**Vorkommen.** Die Verbreitung des Vitamins H ist beschränkt. Leber und Niere enthalten pro Gramm Frischgewicht etwa 2 perorale Einheiten, Bierpreßhefe  $\frac{1}{2}$ , Hirn  $\frac{1}{3}$ ; ebensoviel findet sich in Casein und Kartoffelmehl. Milch ist arm an H-Vitamin ( $\frac{1}{10}$  bis  $\frac{1}{20}$  Einheiten). Fleisch ist fast völlig frei davon.

**Eigenschaften.** In seiner natürlichen Form ist Vitamin H unlöslich in Wasser, Alkohol, Äther und Fetten. Es ist an unlösliche Substanzen, vielleicht an Eiweiß gebunden; durch die enzymatischen Spaltungen im Darm oder auch durch Papain-Hydrolyse in vitro wird es freigemacht. Nunmehr ist es zur Resorption geeignet. Freies Vitamin H ist bis 200° hitzebeständig; es ist wasserlöslich, unlöslich in abs. Alkohol, Benzol, Äther, Chloroform und Benzin. Starke Laugen und Säuren sind ohne Einwirkung. Die Zusammensetzung ist noch unbekannt. Vitamin H enthält Stickstoff. Nach dem Verhalten bei der Dialyse liegt ein verhältnismäßig kleines Molekül vor. Eine Reindarstellung, die erste Voraussetzung einer chemischen Bearbeitung, konnte noch nicht durchgeführt werden. Doch wurde bereits eine Befreiung von Ballaststoffen erzielt. GYÖRGY stellte Präparate her, die eine Ratteneinheit an 5  $\gamma$  gebunden enthielten. In der Veterinärmedizin findet bei manchen nicht parasitären Hauterkrankungen des Hundes ein Präparat (*Murnil*, IG-Farbenindustrie), das den Hautfaktor enthält, erfolgreiche Anwendung (337, 340).

#### Vitamin J (Vitamin C<sub>2</sub>).

H. v. EULER und Mitarbeiter (235) fanden, daß junge Meerschweinchen nach einer Infektion mit Pneumokokken eine Bronchopneumonie durchmachten, die zu schweren Lungenschädigungen, bisweilen auch zum Tode führte. Ascorbinsäure verhütete in Tagesdosen von 1,2 mg nur in  $\frac{1}{4}$  der untersuchten Fälle die Lungen-

Veränderungen, dagegen verhinderte tägliche Zufuhr von 5 ccm Saft aus Citronen, schwarzen Johannis- und Holunderbeeren die Entwicklung der Bronchopneumonie.

### Vitamin K<sup>1</sup>.

Wie DAM (344, 345, 346), SCHÖNHEYDER (350, 352) und ALMQUIST (343) gefunden haben, treten bei Ernährung von Küken mit einer Kost, welche aus A-freiem Casein, Marmite, Stärke, Leberkonzentraten und Salzgemisch besteht, subcutane und intramuskuläre Hämorrhagien auf. Sie sind von Krankheitserscheinungen begleitet, die ein dem Skorbut sehr ähnliches Bild geben, jedoch durch Vitamin C nicht geheilt werden können. Besonders auffallend ist die starke Verlängerung der Blutgerinnungszeit (346, 352). Als Ursache dafür wird das Fehlen eines Faktors, der Vitamin K („Koagulationsvitamin“) genannt wird, verantwortlich gemacht.

DAM, SCHÖNHEYDER und LEWIS (346a, 348a) untersuchten den Vitamin K-Bedarf verschiedener Tiere. Nach Ernährung mit Vitamin K-freier Diät zeigen junge Enten und Gänse die typischen Krankheitserscheinungen; bei Tauben und Kanarienvögeln sind diese wenig ausgeprägt. An Ratten, Meer-schweinchen und Hunden wurden keine Mangelsymptome beobachtet.

Viel Vitamin K ist in der Schweineleber enthalten. Ebenso sind Hanfsamen, grüne Gemüsepflanzen, Alfalfa und Cerealien gute Vitaminquellen. Merkliche Vitaminmengen waren im Dotter des Hühnereies feststellbar. Lebertran ist Vitamin K-frei (346).

Zur Darstellung von K-Konzentraten extrahieren DAM und SCHÖNHEYDER (348) das Ausgangsmaterial mit Aceton. Nach dem Aufnehmen in Petrol-äther werden mit 90%igem Methanol inaktive Begleitstoffe entfernt. Adsorption an Rohrzucker oder an Calciumcarbonat und entsprechende Elution bewirken eine Anreicherung auf  $6 \cdot 10^5$  bis  $1 \cdot 10^6$  Einheiten pro g Substanz. Aus trockenem Alfalfa erhielten DAM und LEWIS (347) ein aktives, orangefarbenes Öl. Es zeigte keine charakteristische Absorption im ultravioletten Licht. ALMQUIST (341) gewann ebenfalls sehr wirksame Präparate. Alfalfa-Mehl wird mit Hexan extrahiert. Aktiviertes MgO entfernt die grünen, Kohle die roten und gelben Pigmente. Die Fette und Sterine werden ausgefroren. Die erhaltenen Konzentrate verhindern in Dosen von 2 mg/kg Nahrung die K-Avitaminosis. Hochvakuumdestillation ( $10^{-6}$  mm Hg) ermöglicht eine weitere Anreicherung. ALMQUIST (342) erhielt auf diese Weise eine Fraktion, die in 0,5 mg/kg Nahrung wirksam war.

Der K-Faktor ist thermostabil, alkalilabil und löslich in Fetten. Er hat eine gewisse Ähnlichkeit mit Vitamin E, doch schützen E-Präparate selbst in hohen Dosen nicht völlig gegen Hämorrhagie. Der K-Faktor ist auch nicht mit den Vitaminen A und D identisch, da diese selbst in großen Mengen unwirksam sind.

Bei Vitamin K-Mangel ist die Blutgerinnungszeit der Tiere verlängert. DAM und Mitarbeiter (349) fanden, daß aus dem Blutplasma der K-avitaminotischen Tiere mit Aceton oder Essigsäure kein Prothrombin gefällt wird. Vielleicht ist Vitamin K im Prothrombin als prosthetische Gruppe vorhanden (349). K-Konzentrate beschleunigen *in vitro* die Blutgerinnungszeit *nicht*.

<sup>1</sup> Da Vitamin K chemisch noch wenig erforscht ist, wurde es, obgleich es zu den fett-löslichen Vitaminen gehört, an den Schluß gesetzt.

Die Aktivitätsbestimmung beruht auf einer Messung der Blutgerinnungszeit. Nach SCHÖNHEYDER (351) wird ein Plasma durch die Konzentration an Gerinnung bewirkender Substanz (wäßriger Extrakt aus Hühnerlungen) gekennzeichnet, die bei Zusatz von einem Tropfen zu fünf Tropfen 50%igem Plasma nötig ist, um dieses in 180 Sek. bei 40° C zur Gerinnung zu bringen. Das Verhältnis der bei krankem und bei normalem Plasma nötigen Konzentration ergibt eine Maßzahl für den Krankheitsgrad des Tieres (mit 10 multipliziert: S-Wert). Als *K-Einheit* wird die kleinste Menge der wirksamen Substanz bezeichnet, die pro Gramm Körpergewicht nötig ist, um einen S-Wert von > 1500 auf 10 herabzusetzen.

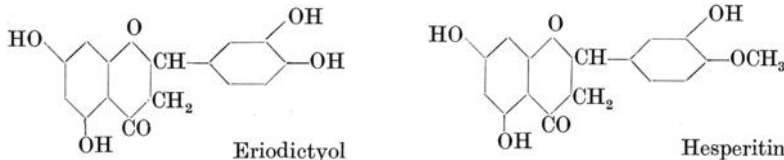
### Vitamin P.

SZENT-GYÖRGYI und Mitarbeiter beobachteten, daß bei bestimmten Erkrankungen, die durch erhöhte Permeabilität der Capillarwände gekennzeichnet sind (z. B. vasculärer Purpura), reines Vitamin C ohne Einfluß war (226a, 245). In diesen Fällen erwiesen sich Paprikaauszüge und Citronensaft als therapeutisch wirksam. Man vermutete deshalb darin einen Stoff von Vitamincharakter, der die Permeabilität der Gefäßwände zu beeinflussen vermag. Er wurde als *Permeabilitätsvitamin* (Vitamin P) bezeichnet. Aus Citronensaft konnte ein Flavanonglucosid „*Citrin*“ isoliert werden. Es heilt unter anderem vasculäre Purpura und bewirkt bei Meerschweinchen, welche eine Skorbut erzeugende Diät erhalten, beträchtliche Verlängerung der Überlebensdauer, Verringerung der Gewichtsabnahme sowie Verminderung der hämorrhagischen Schädigungen (226c).

Nach SZENT-GYÖRGYI und Mitarbeitern ist der experimentelle Skorbut eine Mangelkrankheit, welche auf dem Fehlen von Vitamin C und Vitamin P beruht. Eine reine P-Avitaminose kann nicht erzeugt werden, dagegen eine C-Avitaminose, wenn genügend Vitamin P zugeführt wird bei gleichzeitiger skorbutogener Diät.

Über den Test vgl. auch BENTSATH und DAS (226b), ferner ZILVA (245a).

Citrin ist keine einheitliche Substanz, sondern ein Gemisch aus Hesperidin (Hesperitinglucosid) und Eriodictyolglucosid (228a).



In Übereinstimmung mit den chemischen Befunden haben spektrographische Messungen ergeben (244b), daß Citrin ein zu den Flavanonen gehörendes  $\gamma$ -Benzopyranderivat darstellt. Die wäßrige Lösung zeigt zwei Banden im Ultravioletten mit den Maxima bei 284 und 330 m $\mu$ .

## II. Hormone.

### 1. Hormone der Nebennierenrinde.

#### Cortin.

**Allgemeines.** Entfernt man Tieren die Nebennieren, dann treten schwere, zum Tode führende Schädigungen auf. Drüsenextrakte aus Nebennieren erhalten



nebenierenlose Tiere am Leben. Nach einer Beobachtung VERZÁRS (19) können sie auch durch Lactoflavinphosphorsäure allein an Stelle des Rindenhormons vor dem Eingehen bewahrt werden. Vitamin B<sub>2</sub> (Lactoflavin) selbst ist wirkungslos, ebenso Rindenhormon, wenn gleichzeitig B<sub>2</sub>-freie Kost gegeben wird.

**Test.** Zur Wertbestimmung von Hormonpräparaten kommt nur der biologische Test in Frage. Er arbeitet mit nebenierenlosen Tieren, die durch zu prüfende Substanzen am Leben erhalten werden müssen.

Der *Test am nebenierenlosen Hund* nach SWINGLE und PFIFFNER (5, 18). Die täglichen Dosen an Hormonextrakten werden allmählich verringert, bis eine deutliche Störung des Allgemeinbefindens und ein Ansteigen des Reststickstoffs im Serum erfolgt. 1 Hundeeinheit ist die minimale Tagesdosis, welche dem Tier pro Kilogramm Körpergewicht zugeführt werden muß, damit das klinische Bild und der Reststickstoffspiegel normal bleiben. Die Fehlerbreite beträgt etwa  $\pm 50\%$ <sup>1</sup>.

Der *Test an der nebenierenlosen Katze* [HARTMANN und BROWNELL (5a), PFIFFNER und SWINGLE (16)] findet nur bei qualitativen Untersuchungen Anwendung.

Man hat noch verschiedene andere Methoden ausgearbeitet, die bei Entfernung der Nebenieren auftretende Ausfallserscheinungen, wie *Adynamie*, *Resistenzverminderung*, *Temperaturverhalten* u. a. als Test verwerten. Da aber die Nebenierenrinde mit großer Wahrscheinlichkeit außer dem lebenserhaltenden Hormon von SWINGLE weitere Wirkstoffe erzeugt, ist es möglich, daß die genannten Mangelsymptome solchen noch unbekanntem Stoffen zuzuordnen sind und nicht dem Cortin selbst. Seine Auswertung erscheint demnach vorläufig unsicher und unzuverlässig, wenn sie auf diesen Erscheinungen beruht.

**Darstellung wirksamer Rindenextrakte.** Rohextrakte zeigen im Tierversuch eine große Toxizität. Ferner weisen sie einen hohen Adrenalingehalt auf. Durch geeignete Methoden werden Adrenalin und Giftwirkung weitgehend beseitigt. Aus einer größeren Zahl von Verfahren seien die von SWINGLE und Mitarbeitern (16) und GROLLMAN und Mitarbeitern (3, 4) angeführt.

*Verfahren* von SWINGLE und PFIFFNER. Zerkleinerte, frische Nebenieren werden mehrmals mit 95%igem Alkohol 2—7 Tage lang bei Zimmertemperatur extrahiert, die vereinigten Auszüge bei maximal 30° im Vakuum eingengt und anschließend öfters mit Benzol ausgezogen. Aceton entzieht dieser Fraktion die Hauptmenge des Hormons. Nach Verteilung des Acetonrückstandes zwischen 70%igem Alkohol und Petroläther wird die Alkoholfraktion durch Permutit gegeben, das Filtrat unter Wasserzusatz eingengt und filtriert. Die Ausbeute beträgt 30—60 mg aus 1 kg Drüse, die Aktivität 2000—3000 HE/kg.

Das *Verfahren* von GROLLMAN beginnt mit einer Acetonextraktion. Die so bereiteten Rohextrakte weisen einen etwas höheren Reinheitsgrad auf.

Methoden zur Darstellung hochgereinigter Hormonextrakte wurden hauptsächlich in den Arbeitskreisen von SWINGLE und von REICHSTEIN ausgearbeitet. Sie führten zur Isolierung von mehreren Inhaltsstoffen der Rinde. Das wirksame Hormon konnte noch nicht in reinem Zustande gefaßt werden (s. u.). Die gesamte Cortin-Aktivität findet sich in der Ketonfraktion.

Die meisten Reinigungsverfahren (9, 17, 22) beruhen auf Verteilungen zwischen wäßrigen Lösungen von wechselndem p<sub>H</sub> und organischen, mit Wasser nicht

<sup>1</sup> Näheres s. BOMSKOV: Meth. Hormonf., S. 494.

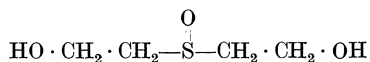
mischbaren Lösungsmitteln. Die Wirkung der Präparate schwankt je nach Verfahren. Mit der Äthermethode von SWINGLE und PFIFFNER (9) werden Extrakte von 100—200 HE/mg erhalten. Hierbei wird auch eine stark reduzierend wirkende Substanz angereichert, welche durch Benzol abzutrennen ist. WINTERSTEINER fraktionierte die Benzolkonzentrate und reicherte sie weiter an (Anreicherung von 250 auf 400 HE/mg). Er konnte, ebenso wie bei der Fraktionierung von Ätherkonzentraten mehrere kristallisierte Verbindungen (B, D, E) fassen, welche sämtlich inaktiv waren (s. Tabelle 1).

Die beste, physiologisch aktive Fraktion (400 HE/mg) ist folgendermaßen gekennzeichnet: hellgelber Sirup, in Methanol, Äthanol, Aceton, Chloroform, Pyridin, Dioxan und Eisessig leicht löslich, löslich in Wasser, Äther und Benzol, unlöslich in Petroläther und Tetrachlorkohlenstoff. Ein geringer Stickstoffgehalt (1,6%) wird auf eine Verunreinigung zurückzuführen sein. Phenylhydrazin gibt einen gelben amorphen Niederschlag. Mit Semicarbazid und Hydroxylamin ist das Hormon nicht fällbar. Das Spektrum hat ein Maximum bei 236  $\mu$ ; vielleicht liegt ein  $\alpha$ ,  $\beta$ -ungesättigtes Keton vor. Wahrscheinlich ist eine Hydroxylgruppe vorhanden (Benzoylierung!). In der Wärme werden BENEDIKTs Reagens und bei stark alkalischer Reaktion ammoniakalische Silbersalzlösung durch die wirksame Fraktion reduziert.

Die von WINTERSTEINER und Mitarbeitern (10, 20, 21) erhaltenen Krystallisate sind teilweise mit Verbindungen identisch, welche REICHSTEIN (11, 14) aus Konzentraten darstellte.

Als Test verwendet REICHSTEIN das Verfahren nach DE FREMERY<sup>1</sup>. Die von ihm gefaßten Substanzen sind bei nebennierenlosen Tieren ohne Wirkung. Der größere Teil der isolierten Verbindungen ist chemisch nahe verwandt mit den Sterinen und Keimdrüsenhormonen (13). Sehr wahrscheinlich gehört auch das Hormon selbst diesem Verbindungstyp an. Tabelle 1 gibt einen Überblick der von REICHSTEIN aufgefundenen Verbindungen.

Der S-haltige Körper erwies sich als Bis-( $\beta$ -oxyäthyl)-sulfoxyd (15).



Da die Verbindungen A, C, D, E und der Grundkörper von F wahrscheinlich alle 21 C- und 5 O-Atome enthalten, erscheint eine Beziehung zur Sterinreihe naheliegend. REICHSTEIN (13) hat den Nachweis erbracht, daß verschiedenen der isolierten Substanzen das *Androstanskelet* zugrunde liegt. Ferner ist es REICHSTEIN (12a) sowie KENDALL und Mitarbeitern gelungen (7a, 8a), einzelne der Verbindungen mit 21 C-Atomen zu Stoffen abzubauen, welche die Eigenschaften männlicher Sexualhormone besitzen (S. 210).

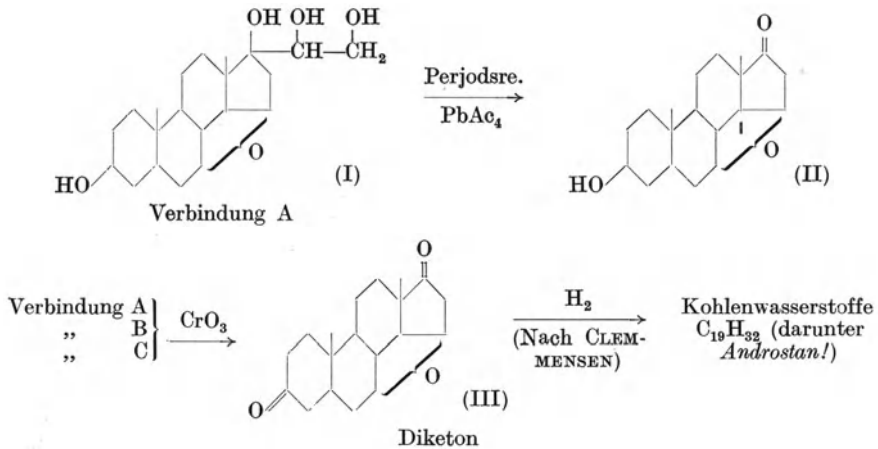
Abbauversuche an A zeigen, daß eine Seitenkette mit Glycerinkonstitution vorliegt. Die Oxydation von A mit Bleitetraacetat gibt eine zweibasische Säure  $\text{C}_{20}\text{H}_{32}\text{O}_6$  und ein Monoketon  $\text{C}_{19}\text{H}_{28-30}\text{O}_3$ . Mit Perjodsäure wird nur das Keton erhalten.

<sup>1</sup> Nebennierenrindenausfall hat gesteigerte *Muskelermüdbarkeit* und *Muskelschwäche* zur Folge. Durch Messung der Ermüdbarkeit einzelner Muskeln nach elektrischer Reizung ist eine Auswertung des Hormons möglich. EVERSE und DE FREMERY (1) [vgl. auch INGLE und Mitarbeiter (6)] haben eine Methode geschaffen, welche die *Reizbarkeit des Wadenmuskels* der Ratte vor und nach der Exstirpation der Nebenniere verwendet.

Tabelle I.

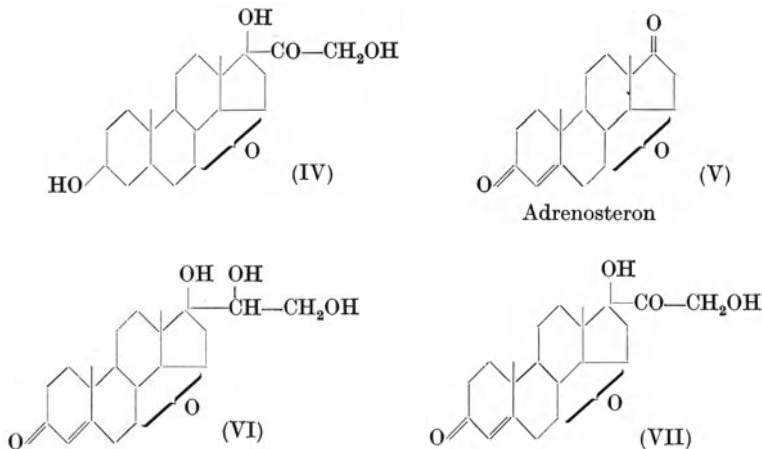
Bezeichnung	Schmelzpunkt	Löslichkeit	Formel	Eigenschaften
A	222—224 <sup>0</sup> (korr., ohne Zersetzung). Identisch mit A von SWINGLE-PFIFNER	Leichtlöslich in Methanol, Äthanol, Dioxan, Essigester, wäbr. Aceton; schwerlöslich in Benzol, Äther; unlöslich in Petroläther	$C_{21}H_{36}O_5 \pm H_2$	Keine Doppelbindung, keine Reduktionswirkung, 4—5 OH-Gruppen; gegen alkoh. KOH beständig, unbeständig gegen alkoh. wäbr. HCl; keine Reaktion mit Semicarbazid
B	253—255 <sup>0</sup>	—	$C_{16}H_{26}O_5 ?$ $C_{15}H_{20}O_4 ?$	—
C	253—256 <sup>0</sup> (Zersetzung). Identisch mit D von WINTERSTEINER c.s.	Schwerlöslich in Aceton, Äthanol; unlöslich in Äther und Benzol	$C_{21}H_{34}O_5 \pm H_2$	Monoketon; reduziert alkalische Silbersalzlösung
D	230—238 <sup>0</sup> (Zersetzung)	Größere Löslichkeit als C	$C_{21}H_{34}O_5 \pm H_2$	Monoketon; reduzierte alkal. Ag-Salzlösung
E	126—129 <sup>0</sup> Identisch mit C von WINTERSTEINER c. s.	—	$C_{21}H_{34}O_5 \pm H_2$	Keton; ganz schwache Reduktionswirkung; Bande bei 240 $m\mu$
Fa (13)	etwa 215 <sup>0</sup> (Zersetzung). Identisch mit F von WINTERSTEINER-PFIFNER (21) und wahrscheinlich mit E von KENDALL (7, 8)	—	$C_{21}H_{28-30}O_5$	Ungesättigtes Keton; Bande bei 240 $m\mu$
G	216—223 <sup>0</sup> (ohne Zersetzung) <i>Adrenosteron</i> (12)	Leichtlöslich in Aceton, Äther	$C_{19}H_{24-26}O_3$	Reduziert Ag-Salzlösung; Diketoncharakter, eine Carbonylgruppe konjugiert zu einer Doppelbindung; Bande bei 235 $m\mu$ Im <i>Kammtest</i> (Schmierest) $\frac{1}{5}$ der Androsteron-Wirksamkeit
H	163—167 <sup>0</sup>	Leichtlöslich in den meisten Lösungsmitteln	$C_{19}H_{26}O_4 ?$	Reduziert alk. Ag-Salzung; grüne Fluorescenz mit konz. $H_2SO_4$
J	216—217 <sup>0</sup>	—	$C_{21}H_{34-36}O_3$	Vielleicht ein Derivat des des Cholestanols
Schwefelhaltiger Körper	113—114,5 <sup>0</sup>	Leichtlöslich in Wasser, Methanol, Äthanol, schwerlöslich in Aceton und Äther	$C_4H_{10}SO_3$	Entfärbt $KMnO_4$

(II) und (III) sind im Kammtest wirksam. (II) zeigt  $\frac{1}{30}$  der Androsteronwirkung, (III)  $\frac{1}{3}$  derselben. Das Diketon übertrifft damit das Adrenosteron (V) an Wirksamkeit. (II) ist mit Digitonin fällbar; es hat demnach am  $C_3$ -Atom die gleiche Konfiguration wie Cholesterin. Das Monoketon ist also ein Derivat des *Iso-* oder *Trans-Androsterons*. Den stark reduzierend wirkenden Substanzen C und D kommt vielleicht Formel (IV) zu. Die Oxydation der Verbindung E (VI)



mit Chromsäure gibt Adrenosteron (V). Für Fa ist vielleicht Formel (VII) zutreffend. Fa zeigt sowohl im *EVERSE-DE FREMERY-Test* als auch im *Hahnenkammtest* keine physiologische Aktivität.

Mit Funktion und Stellung des noch nicht festgelegten Sauerstoffatoms befaßt sich eine Untersuchung von STEIGER und REICHSTEIN (15a).



Neuerdings teilen DE FREMERY, LAQUEUR, REICHSTEIN, SPANHOFF und UYLDERT (2) mit, daß bei weiterer Reinigung der aktivsten Fraktion aus Nebennierenrinde eine krystalline Substanz vom F. 180—182° (korr.) erhalten wurde, welche eine sehr hohe biologische Wirksamkeit zeigt. Die Verbindung wird *Corticosteron* genannt.  $[\alpha]_D^{15} = +223^\circ$  (in Äthanol).

STEIGER und REICHSTEIN (15b) haben aus Stigmasterin 21-Oxyprogesteron (F. 136—138°) dargestellt und gefunden, daß diese Verbindung Aktivität als Rindenhormon besitzt. Vielleicht unterscheidet sich das 21-Oxyprogesteron vom Corticosteron nur durch die Abwesenheit eines O-Atoms. Vgl. auch KENDALL und Mitarbeiter (7b)!

### Weitere Wirkstoffe der Nebennierenrinde.

Neben dem *Cortin*, welches lebensnotwendig ist, sollen in der Nebennierenrinde noch weitere spezifische Wirkstoffe enthalten sein. So sind Wirkungen des Organs auf *Sexualsphäre*, *Brustdrüse* („Cortilactin“), *Atmung* („Pneumin“), *Muskeltätigkeit* („Adynamiewirksame Substanz“) und *Blutlipide* („Interrenin“) festgestellt worden. Die Existenz dieser Stoffe ist noch in keinem Falle mit Sicherheit nachgewiesen. Interessant erscheint in diesem Zusammenhang die Isolierung einer Verbindung (Adrenosteron) mit Keimdrüsenhormonwirkung.

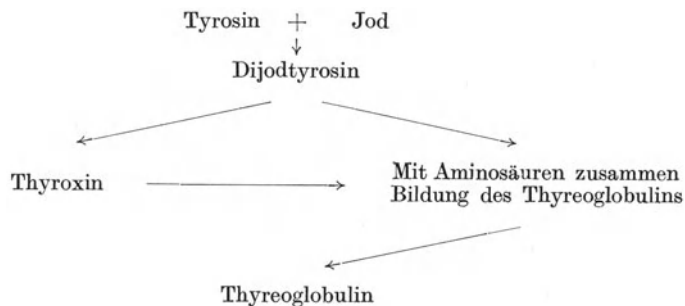
## 2. Hormone der Schilddrüse.

### Thyroxin.

**Allgemeines.** Die Schilddrüse enthält das Jod in mindestens drei Formen: organisch gebunden als *Thyroxin* und *Dijodtyrosin* und als anorganisches Jod (45). 50% des organisch festgelegten Jods konnten als Thyroxin und 33% als Dijodtyrosin erhalten werden.

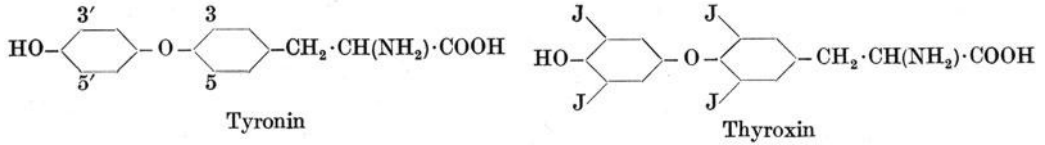
Thyroxin, das Hormon der Schilddrüse, zeigt zwar alle Eigenschaften der Schilddrüsenpräparate, aber es steht im Wirkungsgrad immer hinter diesen zurück. Ob daneben weitere im gleichen Sinne wirkende Schilddrüsenstoffe bestehen, ist noch nicht entschieden, aber durchaus möglich. Ziemlich sicher erscheint es, daß das Thyroxin nicht als solches in der Schilddrüse vorliegt.

Nachstehend ist ein Schema angegeben, welches die Bildung der aktiven Schilddrüsensubstanz zu deuten versucht.



Das *Thyreoglobulin* enthält demnach Thyroxin und Dijodtyrosin, die irgendwie in das Eiweißmolekül eingebaut sind. Gleichzeitig ist das Dijodtyrosin eine Vorstufe des Thyroxins. Vielleicht sind beide Verbindungen durch Aminosäuren peptidartig miteinander verkettet. Erst in diesem Verbande entfaltet das Thyroxin seine volle Wirkung. Ein durch Verdauung von Schilddrüsensubstanz gewonnenes *Thyroxinpeptid* erwies sich bei oraler Zuführung ebenso wirksam wie Schilddrüsensubstanz (in Gaben gleichen Jodgehalts).

**Spezifität der Thyroxinwirkung.** Verschiedene dem Thyroxin analog gebaute Verbindungen sind auf ihre Wirkung geprüft worden. Das l-Thyroxin ist dreibis viermal so wirksam wie die d-Form. Die Aktivität geht verloren, wenn die Halogenatome in 3,5 Stellung fehlen. Tyronin und Dijodtyrosin sind nahezu physiologisch inaktiv. Die Wirkung des letzteren auf die Metamorphose beträgt nur  $\frac{1}{100}$  derjenigen des Thyroxins.



*Thyroxamin* ist ebenfalls unwirksam; dagegen zeigt die dem Thyroxin entsprechende *Ketosäure*, wenn auch in geringem Maße, die charakteristischen physiologischen Eigenschaften [nach HARRINGTON: 3: 11 (31, 32)]. *3,5-Dijodtyronin* besitzt eine ungefähr 40mal geringere Aktivität, übt aber im übrigen alle Schilddrüsenfunktionen aus. Wirksam sind auch *3,5,3',5'-Tetrabromtyronin*, *3,5-Dibromtyronin* und *Dibrom-dijod-tyronin*. Mehrere *Thyroxinpeptide* zeigen schwache Schilddrüsenwirkung, z. B. *Glycylthyroxin*, *Alanylthyroxin*, desgleichen *Acetyl*derivate des Thyroxins.

#### Hochmolekulare aktive Substanzen der Schilddrüse.

Aus der Schilddrüse hat man verschiedene jodhaltige, hochmolekulare Stoffe, meist Eiweißkörper, isoliert, welche mehr oder weniger physiologisch wirksam sind. Da, wie schon erwähnt, die Wirkungen der Schilddrüsenpräparate und des Thyroxins stets etwas voneinander abweichen, erscheinen diese Schilddrüsenstoffe auch nach Reindarstellung und Synthese des Thyroxins noch von Interesse und Wichtigkeit.

*Jodothyrin*. Durch Hydrolyse von Schilddrüsengewebe mit 10% iger Schwefelsäure und nachfolgende Extraktion mit heißem Alkohol erhielt BAUMANN (28) das *Jodothyrin*. Es besitzt keine einheitliche Zusammensetzung. Der durchschnittliche Jodgehalt beträgt 10% (2,9—14,5%). Es gibt *keine* Eiweißreaktionen. In Alkali und Alkohol ist es gut löslich, dagegen unlöslich in Wasser und Petroläther. Es enthält Thyroxin. Seine physiologische Aktivität reicht nicht an die der Schilddrüsenpräparate selbst heran.

*Jodthyreoglobulin*, welches alle Wirkungen der Schilddrüsensubstanz zeigt, wurde zuerst von OSWALD (47) aus frischen Schilddrüsen durch wiederholtes Auspressen mit kaltem Wasser und Fällung des Preßsaftes mit gesättigter Ammonsulfatlösung erhalten. BARNES (27) extrahierte mit n/10 Natriumacetatlösung, während CAVETT (33) physiologische Kochsalzlösung verwendete. Eine Darstellung von nicht denaturiertem Thyreoglobulin hat HEIDELBERGER (41) angegeben. Das so gewonnene Eiweiß weist einen Phosphorgehalt von 0,02—0,6% und einen Jodgehalt von 0,59—0,88% auf. Es hat Nukleoproteincharakter. Sein Molegewicht beträgt etwa 700000. Der isoelektrische Punkt für natives Thyreoglobulin des Schweins liegt bei  $p_H = 4,58$  (42).

Säuren fällen es aus alkalischer Lösung. Unterwirft man Thyreoglobulin einer Säurebehandlung, dann wird eine dem Jodothyrin ähnliche Substanz erhalten. Die getrocknete Drüse liefert bis zu 50% Thyreoglobulin. HARRINGTON und SALTER (49) isolierten daraus Thyroxin. Nach FOSTER (37) liegen 16% des Jods als Thyroxin und nach BARNES (27) 50% als Dijodtyrosin vor.

*Elityran*. Das Elityran von BLUM (30) wird durch wiederholte, fraktionierte Ammonsulfatfällungen wäßriger Schilddrüsenauszüge gewonnen. Die erste Fraktion löst sich kolloidal in Wasser. Sie enthält etwa 0,6—0,8% Jod. Die Wirksamkeit beträgt etwa  $\frac{1}{3}$  derjenigen der entsprechenden Thyroxinmenge.

## Dijodtyrosin.

**Vorkommen.** d-3,5-Dijodtyrosin ist neben Thyroxin die einzige niedermolekulare jodhaltige Substanz, welche aus der Schilddrüse isoliert werden konnte (40, 37). Nach dem Vorkommen im Achsenskelet einer Koralle, *Gorgonia Cavolini*, wird sie auch *Jodgorgosäure* genannt. Ungefähr 50—60% des Schilddrüsenjods sind als Dijodtyrosin faßbar. Ebenso wie Thyroxin kommt das Dijodtyrosin nicht in freier Form in der Drüse vor. Bei der Spaltung des Jodthyreoglobulins mit Pankreatin in alkalischer Lösung erhielt BARNES (27a) 50% des Jods in Form von Dijodtyrosin.

**Darstellung.** Zur Gewinnung des d-Dijodtyrosins aus Schilddrüsensubstanz liegen verschiedene Verfahren vor. Sie sind von HARRINGTON und RANDALL (40), FOSTER (37), sowie von BARNES (27a) ausgearbeitet worden. OSWALD (48) erhielt es aus jodiertem Weizeneiweiß.

Die Synthese erfolgt durch Jodierung von l-Tyrosin.

**Eigenschaften.** d-Dijodtyrosin löst sich in Wasser, schwer in Alkohol, nicht in Benzol oder Chloroform. Es bildet tyrosinähnliche Krystalle vom F. 198°.  $[\alpha]_D^{20} = +2,89^\circ$  (in 4%iger HCl) oder  $2,27^\circ$  (in Ammoniak). Eine Messung der Ultraviolettabsorption des Dijodtyrosins, sowie derjenigen des Thyroxins, Thyronins, Tyrosins und Thyreoglobulins hat L. J. HEIDT (43) ausgeführt.

**Wirkung.** Interessant ist die physiologische Wirkung, welche das Dijodtyrosin im Organismus entfaltet. Einmal wirkt es, wenn auch bedeutend schwächer, wie das Thyroxin. Daneben vermag es aber auch als dessen Antagonist aufzutreten. Bei Hyperthyreosen dämpft es den übermäßig gesteigerten Stoffwechsel. Die Abnahme des Leberglykogens wird verringert, wenn gleichzeitig Dijodtyrosinzufuhr erfolgt.

## Nichtschilddrüsenstoffe mit Schilddrüsenwirkung.

Durch Abbau von künstlich jodiertem Eiweiß werden Substanzen, die sog. *Homothyroxine* (24) erhalten, welche eine Wirkung entfalten, die derjenigen der Schilddrüsensubstanz weitgehend gleicht. Sie zeigen Schilddrüsenpräparaten gegenüber lediglich quantitative Unterschiede, aber keinerlei qualitative. Die Zusammenstellung in Tabelle 1<sup>1</sup> gibt ein Bild der Wirkungen des Schilddrüsenhormons und der Homothyroxinverbindungen.

Zur Darstellung der Homothyroxine verwendet man als Ausgangsmaterial Casein, Serumeiweiß oder Eialbumin. Die Jodierung der Proteine kann auf verschiedenem Wege erfolgen: nach HOFMEISTER durch eine mehrtägige Behandlung mit Kaliumjodid und Kaliumjodat in Wasser oder nach BLUM durch Jodierung in ammoniakalischem Medium. Wie die Vorgänge bei der Jodierung zu deuten sind, ist noch ungewiß. Wahrscheinlich werden die Tyrosinbausteine des Eiweißmoleküls bevorzugt angegriffen.

Die künstlich jodierten Eiweißkörper sind nicht einheitlich. Sie zeigen keine physiologische Aktivität. Von Fermenten werden sie nur sehr wenig angegriffen.

Biologisch wirksame Verbindungen erhält man durch alkalische Hydrolyse dieser Eiweißkörper (ABELIN). Je nach Durchführung der Hydrolyse werden Substanzen verschiedenen Wirkungsgrades gewonnen. Die einfache Spaltung mit 40%iger Barytlaug führt zu einem Produkt, das ein braunes Pulver darstellt

<sup>1</sup> BOMSKOV: Meth. Hormonf., S. 362, Tabelle 96.

Tabelle 1.

	Schilddrüsen-Hormon	Homothyroxin- verbindungen
<i>a) Physiologische Wirkungen.</i>		
Grundumsatzsteigerung bei peroraler Ein- gabe . . . . .	Sehr stark	Stark, bis über + 100 %
Hemmung der Glykogenbildung in der Leber. . . . .	Positiv	Positiv
Fettverlust der Leber und Muskulatur . .	Sehr stark	Stark
Acetonitrilreaktion . . . . .	Positiv	Positiv
Abmagerung . . . . .	Stark	Stark
Tachykardie . . . . .	Sehr ausgeprägt	Ausgeprägt
Erhöhung der Atemfrequenz . . . . .	Stark	Stark
Nervöse Übererregbarkeit . . . . .	Sehr stark	Deutlich
Wirkung des Dijodtyrosins . . . . .	Abschwächung	Abschwächung
Wirkung der antithyreoidalen Diät . . .	Sehr günstig	Sehr günstig
Wirkung auf Larvenmetaphose . . . . .	Sehr stark	Sehr stark
<i>b) Physikalische Eigenschaften.</i>		
Löslichkeit in Alkalien . . . . .	Sehr leicht	Sehr leicht
Löslichkeit in Säuren . . . . .	Sehr gering	Sehr gering
Barytalkoholauszug des alkalischen Hydrolysats . . . . .	Jodreich	Jodreich

und einen Jodgehalt von 15,9% aufweist. In Tagesdosen von 10 mg verursacht es bei der Ratte nach 3 Tagen eine Steigerung des Grundumsatzes um 16%, nach 14 Tagen um 51%. Schließt man an die Barytspaltung eine Behandlung mit 2n-NaOH an, so gelangt man zu einer Substanz, die bei der Ratte nach 6 Tagen eine Steigerung des Grundumsatzes um 130% hervorruft, wenn 5 mg pro Tag zugeführt werden. Der Jodgehalt beträgt 26,67%. Der maximale Jodgehalt der bisher auf diese Weise dargestellten Substanzen beläuft sich auf 45,5%. Neuerdings hat ABELIN (23) eine verbesserte Vorschrift zur Homothyroxindarstellung angegeben, die zu biologisch sehr wirksamen Verbindungen führt. Die aktivste Fraktion enthält 42,2% Jod. Nach Einschaltung weiterer Reinigungsstufen erhielt Abelin mit geringer Ausbeute eine krystalline Substanz, die in Gaben von 2—5  $\gamma$  Jod im Acetonitriltest<sup>1</sup> wirksam war.

#### Antithyreoidale und antithyreotrope Schutzstoffe.

Es gibt sicherlich Substanzen, welche die Schilddrüsenfunktion hemmen und unterbinden können. Ob hierfür besondere Stoffe verantwortlich zu machen sind, oder ob die antagonistische Wirkung von verschiedenen unspezifischen Stoffen ausgeübt wird, bleibt noch dahingestellt. BLUM (29) nannte sie „*Katechine*“ (= Züglerstoffe). Vor allem war die dem Schilddrüsenhormon entgegengesetzte Wirkung des *Blutes* Gegenstand zahlreicher Untersuchungen. Blut hemmt beim Kaltblüter die Metamorphose, ferner die Depigmentierung der Vogelfedern; die Wirkung des Schilddrüsenhormons auf den Stoffwechsel wird aufgehoben,

<sup>1</sup> Zufuhr von Schilddrüsenhormon oder von thyreotropem Hormon des Hypophysenvorderlappens erhöht allgemein die *Widerstandsfähigkeit* des Organismus *gegen Gifte*. Bei der Maus wird besonders die Resistenz gegen *Acetonitril*,  $\text{CH}_3 \cdot \text{CN}$ , gesteigert. Verfütterung des Schilddrüsenhormons und der Stoffe, welche dessen Wirkung besitzen (Homothyroxine), haben zur Folge, daß das Versuchstier selbst die 20fache Menge der tödlichen Dosis verträgt. Die REID-HUNTSche Acetonitrilreaktion beruht auf einer spezifischen Schilddrüsenhormonwirkung. Sie ist sehr geeignet zu deren Auswertung.



ebenso senkt es die Acetonitrilresistenz. Eine Reihe von Verbindungen zeigen antithyreoidale Eigenschaft. Z. B. unterbinden Cholin, Acetylcholin und Cholesterin die Metamorphosebeschleunigung, welche bei Kaltblütern durch Schilddrüsenhormon hervorgerufen wird. Eine Verminderung des durch Thyroxin gesteigerten Grundumsatzes erzielt man mit Kaliumjodid, Arsen, Calciumcarbonat, Phosphat, Insulin u. a. Nach KRAFT (44) haben NaF und Fluortyrosin eine zum Thyroxin antagonistische Wirkung.

Tabelle 2<sup>1</sup> enthält eine Zusammenstellung weiterer Stoffe, welche einen dem Schilddrüsenhormon entgegengerichteten Einfluß ausüben.

Tabelle 2.

Substanz und Autor	Hemmt SD.-Wirkung auf	Löslichkeit
Dijodtyrosin (ABELIN, OEHME)	Grundumsatz in Dosen von 30—100 mg pro die, oral Wirkung von thyreotropem Hormon (histologisch)	Wasserlöslich
Tyrosin (ABELIN, OEHME)	Grundumsatz und Vergiftung in Dosen von 10 bis 20 mg pro die	Wasserlöslich
Vitamin A (ABELIN)	Leberglykogen. Hemmt Stoffwechselwirkung, Metamorphose und Vergiftung	Lipidlöslich
v. EULER, EUFINGER c. s.)		
Vitamin C (DEMOLE c. s., OEHME)	Grundumsatz nach 100 $\gamma$ Thyroxin pro die beim Meerschweinchen in Dosen von 20—25 mg pro die Vergiftung bei Meerschweinchen nach 100 $\gamma$ Thyroxin pro die in Dosen von 20 mg pro die Hemmt nicht Metamorphose	Wasserlöslich
Nebennierenrindenhormon (OEHME)	Stoffwechsel nach 100 $\gamma$ Thyroxin pro die bei Meerschweinchen in Dosen von 1 ccm pro die (Cortidyn) Gewichtsabnahme von Meerschweinchen, dieselbe Dosierung Hemmt thyreotropes Hormon hinsichtlich Grundumsatz, <i>nicht aber histologische Veränderungen der SD</i>	Lipidlöslich
Eigelb, Tran, Olivenöl (ABELIN)	Grundumsatz; soll nach ANSELMINO auf thyreotropes Hormon nicht hemmend wirken	Lipidlöslich
Hypophysensubstanz (MAGISTRIS, Orophysin)	Leberglykogen	Wasserlöslich
Pankreasextrakt „Retardin“ (BALO)	Tödliche Wirkung, Wirkung auf Lipase, auf Grundumsatz soll keine Hemmung nachweisbar sein (DIRNER)	
Insulin, Synthalin (GESSNER)	Metamorphose in Konzentrationen von 1:10 <sup>7</sup> bis 1:10 <sup>9</sup>	Wasserlöslich
Substanzen von ANSELMINO-HOFFMANN (HEROLD)	Grundumsatz nach Thyroxin oder thyreotropem Hormon, Leberglykogen, Blutacetonkörper, Acetonitrilresistenz Hemmt Serumlipasewirkung des Thyroxins Hemmt Wirkung der thyreotropen Hormons (auch histologisch)	Lipidlöslich
Thymussubstanzen (NITSCHKE, SCHLIEPHACKE)	Klinisch bei Basedow und im Tierversuch Hemmung des Grundumsatzes	Lipidlöslich

Aber nicht nur die Wirkung des Schilddrüsenhormons selbst, sondern auch die des *thyreotropen Hormons* aus *H.V.L.* wird durch gewisse Substanzen, welche

<sup>1</sup> BOMSKOV: Meth. Hormonf., S. 372, Tabelle 97.

in Blut und in Geweben zugegen sind, aufgehoben. Man hat demnach zu unterscheiden:

1. Substanzen, welche die Wirkung des *thyreotropen Hormons* hemmen; *thyreotrope Antihormone* [COLLIP (34)]; *antithyreotrope Schutzstoffe*.

Werden Tiere längere Zeit mit thyreotropem Hormon behandelt, dann steigt zunächst die Tätigkeit der Schilddrüse. Nach einiger Zeit aber sinkt der Grundumsatz. Gleichzeitig nimmt die Schutzkraft des Blutes gegenüber dem thyreotropen Hormon zu, um dann wieder unter die Norm abzufallen. Im Serum schilddrüsenloser Tiere bildet sich *keine* antithyreotrope Schutzkraft aus.

2. Substanzen, welche auf das Schilddrüsenhormon hemmend einwirken; *antithyreoidale Schutzstoffe*. Sie sind bereits im Blut normaler Tiere vorhanden; in stärkerem Maße aber im Blut schilddrüsenloser Tiere.

Die quantitative Bestimmung der antithyreoidalen Faktoren erfolgt entweder durch Ermittlung der Substanzmenge, welche die Wirkung einer bestimmten Dosis Schilddrüsenhormon kompensiert, oder dadurch, daß man die Eigenschaft der Schutzstoffe, die Metamorphose und die Glykogenverarmung der Leber zu hemmen, oder die Acetonitrilresistenz herabzusetzen, ausnutzt.

Zur Bestimmung der antithyreotropen Schutzkraft dient die Methode von EITTEL und LOESER (36). Hierbei wird die Substanzmenge festgelegt, welche beim Versuchstier (Meerschweinchen) die Wirkung von 1 MSE thyreotropem Hormon auf das histologische Bild der Schilddrüse ausgleicht.

Antithyreoidale Schutzstoffe finden sich in fast allen Organen und Geweben. Was die Herstellung von Präparaten und Extrakten anbelangt, sei auf die Originalliteratur (26, 35, 39, 46) verwiesen.

Thyreotrope Antihormone werden aus dem Serum mit thyreotropem Hormon behandelter Tiere (Pferde) gewonnen (25).

Die Schutzstoffe haben für die Therapie eine gewisse Bedeutung, da sie bei Hyperthyreosen Anwendung finden können (38).

### 3. Hormone der Nebenschilddrüsen.

(Parathormon, Parathyreoidin.)

**Biologische Wirkung.** Nach Entfernung der Epithelkörperchen zeigen Kaltblüter *Lähmungserscheinungen* und *Muskelkrämpfe*. Besser jedoch lassen sich die Mangelsymptome am Säugetier beobachten. Als besonders zweckmäßig hat sich für die Tierversuche die Verwendung von Hund und Katze erwiesen. Sie zeigen nach Parathyreidektomie ein analoges Krankheitsbild wie es bei Nebenschilddrüsenausfall des Menschen auftritt.

Charakteristisch für den Mangel an Epithelkörperchenhormon ist der herabgesetzte *Blutkalkspiegel*. Als Folge davon treten heftige tetanische Krämpfe auf. Eine allgemeine Nerven- und Muskelüberregbarkeit kennzeichnet das klinische Bild. Daneben beobachtet man Atmungsstörungen, Schleimhautentzündungen und Störungen im Blutkreislauf. Mit der Abnahme des Blutkalks ist ein Ansteigen des Phosphatpiegels verbunden. Bleiben bei der Exstirpation der Epithelkörperchen Drüsenreste zurück, so treten Schädigungen auf, die sich vorwiegend in *Wachstumsstörungen* äußern (Hemmung des Skeletbaues, besonders Veränderungen an den Nagezähnen der Ratte, mangelhafte Gewichtszunahme usw.). Der Blutkalkspiegel liegt unter der Norm.

Das Nebenschilddrüsenhormon ist für den geregelten Ablauf des *Kalkstoffwechsels* unentbehrlich.

Parathormongaben beseitigen bei nebenschilddrüsenlosen Tieren *sämtliche* Ausfallserscheinungen. Der Blutkalkgehalt steigt zur Norm an. Die aufgetretenen Schädigungen der Nagezähne werden geheilt.

Überdosierung, Hormonzufuhr beim gesunden Tier, sowie längerwährende kleine Hormongaben haben schwere Schäden zur Folge. Der Blutkalkspiegel nimmt abnorm hohe Werte an (Anstieg bis auf das Doppelte). Es werden *Kalkablagerungen* in den verschiedensten Organen und *Entmineralisierung* des Knochengewebes beobachtet. Ferner treten schwere allgemeine *Vergiftungserscheinungen* auf, wie Mattigkeit, Erbrechen, Durchfälle und schließlich Koma. Im letzten Stadium sinkt der Blutkalkgehalt langsam ab, während der Phosphatspiegel stark ansteigt. Gleichzeitig erfolgt eine außerordentliche Erhöhung des Reststickstoffes im Blut.

**Test und Standardisierung.** Zur Bestimmung der Aktivität von Drüsenpräparaten können folgende Kriterien herangezogen werden:

1. Überlebensdauer und Verhalten der Versuchstiere nach Hormonzufuhr.
2. Verhalten des Kalkspiegels.
3. Veränderungen an den Nagezähnen der Ratte nach Hormonzufuhr.

Strengen Ansprüchen bezüglich Spezifität halten die Teste nicht stand. Die Tetanie z. B. wird auch durch Kalkzufuhr aufgehoben. Reichliche Dosen an Vitamin D verhüten die Krampferscheinungen, heilen jedoch schon bestehende vielfach nicht mehr. Nach HOFF (53) sowie nach HOLTZ und Mitarbeiter (55) üben Bestrahlungsprodukte des Ergosterins eine dem Parathormon in vielem ähnliche Wirkung aus. Sie verursachen Hypercalcämie, stark vermehrte Ca-Ausscheidung in Urin, Entmineralisierung und Kalkablagerungen in Organen und Geweben. Beim Hund kann das Nebenschilddrüsenhormon durch „A.T. 10“, welches eine ölige Lösung eines photochemischen Umwandlungsproduktes des Ergosterins (Dihydrotachysterin) darstellt, ersetzt werden. A.T. 10 zeigt keine antirachitische Wirkung.

Zur Standardisierung von Nebenschilddrüsenextrakten eignet sich am besten der *Test am Hund* (nach COLLIP). Andere Teste verwenden als Versuchstiere die Katze [STEWART (60)], die Ratte [DYER (52)] und die Maus [KOCHMANN (56) und SIMON (59)]. Der COLLIP-Test arbeitet mit gesunden Hunden, deren Blutkalkspiegel nach Hormonzufuhr bestimmt wird.

Als COLLIP-Einheit betrachtet man  $\frac{1}{100}$  derjenigen Hormonmenge, welche an einem 20 kg schweren Hund bei subcutaner Injektion des Extraktes nach 16—18 Stunden den Blutkalkspiegel um 5 mg in 100 ccm Blutserum erhöht. Es sei erwähnt, daß neben dieser COLLIP-Einheit noch eine weitere eingeführt worden ist, die  $\frac{1}{5}$  ihrer Wirksamkeit beträgt.

Zur Darstellung des Hormons erscheint das *Verfahren* von COLLIP immer noch als das beste und einfachste. Im allgemeinen gleichen die Verfahren weitgehend den bei der Insulindarstellung geübten. Eine Vorschrift zur Gewinnung eines Standardpräparates hat neuerdings DYER (51) gegeben.

Frische Rinderparathyreoideae werden gefroren zerkleinert, mit Pikrinsäure versetzt und mit Aceton erschöpfend extrahiert. Man löst den Acetonrückstand in Alkohol, stellt auf das  $p_H$  4,6—5,0 ein, filtriert und verdampft das Filtrat zur Trockne. Der Rückstand wird in heißem Phenol gelöst und nach dem Erkalten

durch Äther wieder ausgefällt. 12,5 mg des Präparates entsprechen einer COLLIP-Einheit.

Bekannte amerikanische Handelspräparate sind *Para-Thor-Mone* von ELI LILLY Co., *Parathyreoid Hormon* SQUIBB und *Paravidin* HANSON.

Es sei noch erwähnt, daß Stoffe mit Parathormonwirkung in kleinster Menge aus der *Placenta* (50, 57) und aus *Schwangerenblut* (54) erhalten werden konnten.

**Eigenschaften.** Das Hormon der Nebenschilddrüsen weist in verschiedener Hinsicht dem Insulin sehr ähnliche Eigenschaften auf. Im Gegensatz zu diesem ist seine Krystallisation noch nicht gelungen. Das Parathormon ist ein Eiweißkörper, der durch Fermente (Pepsin, Trypsin) abgebaut wird. Der isoelektrische Punkt liegt bei  $p_H = 4,8$ . Die besten Präparate haben einen Stickstoffgehalt von 15,5%. Xanthoprotein-, Millon- und Biuretreaktion sind positiv. Dagegen gibt es nach TWEEDY keine Ninhydrinreaktion. Auch die Pentosereaktion verläuft negativ.

Das Hormon löst sich wenig in Alkohol und reinem Wasser, dagegen besser in verdünnter HCl, 80%igem Alkohol, 94%igem Eisessig und sehr gut in Phenol. Es ist thermolabil. Eine Trocknung der frischen Drüsen bei  $100^{\circ}$  hat fast völligen Verlust der Wirksamkeit zur Folge.

Inaktivierung wird durch eine große Zahl von Verbindungen bewirkt, z. B. durch Pyridin, Essigsäureanhydrid, salpetrige Säure, Formaldehyd [Reaktivierung mit sehr verdünnter HCl (63)], Säure-Alkohol (keine Reaktivierung möglich), 0,7%igem Wassersuperoxyd u. a. TWEEDY und Mitarbeiter (61) ließen Amylnitrit in Eisessig auf Hormonpräparate einwirken. Es erfolgte erst dann eine völlige Inaktivierung, wenn 35% der freien Aminogruppen infolge Desaminierung verschwunden waren. Gleichzeitig muß aber die Inaktivierung wahrscheinlich einer Oxydationswirkung zugeschrieben werden. Gegen Reduktionsmittel, wie  $H_2$ , Na-Amalgam,  $H_2S$ ,  $Na_2SO_3$ , ist das Hormon beständig. Bei Einwirkung von 0,05 n-NaOH (5 Stdn.,  $38^{\circ}C$ ) erfolgt  $NH_3$ -Abspaltung. 67% der Aktivität gehen verloren (62).

Auf Grund des Verhaltens von Hormonextrakten in flüssigem Ammoniak kamen ROBERTS und Mitarbeiter (58) zu der Ansicht, daß das Hormon keine eisenhaltige oder eisenfreie prosthetische Gruppe besitzt. Bindungen, welche mit  $Na/NH_3$  reduziert werden können ( $-S-S-$ ), scheinen zu fehlen. Aus saurer Lösung ist das Parathormon an Permutit und Norit adsorbierbar. Durch 5%iges Ammoniak wird es eluiert. Das Hormon wird von Phosphorwolframsäure gefällt.

#### Weitere Nebenschilddrüsen-substanzen.

In den Nebenschilddrüsen sollen noch einige Wirkstoffe vorkommen, deren Existenz jedoch nicht gesichert erscheint. So wurden aus Nebenschilddrüsen ein *blutkalksenkender* und ein *histaminantagonistischer* Faktor angereichert. Ferner ist nach Untersuchungen THOMPSONs ein *Antiwachstumsfaktor* zugegen, der bei Tieren und Pflanzen das Wachstum hemmt. Ob es sich dabei um Stoffe von Hormoncharakter handelt, steht noch nicht fest.

#### 4. Hormone der Hypophyse.

Die zahlreichen, während der letzten Jahre ausgeführten Untersuchungen über die Wechselbeziehungen zwischen Hypophyse und anderen innersekretorischen Drüsen haben gezeigt, daß diesem Organ eine zentrale Stellung im Hormonhaushalt

des Körpers zukommt. Soweit sich erkennen läßt, ist es der Mehrzahl aller endokrinen Drüsen übergeordnet. Sie werden von der Hypophyse auf hormonalem Wege gesteuert, und üben umgekehrt ihrerseits wieder bestimmte Wirkungen auf das Zentralorgan aus. Man hat die Wirkstoffe des Hypophysenvorderlappens (H.V.L.), die unmittelbar andere innersekretorische Drüsen beeinflussen, zusammenfassend als „*adenotrope*“ Hormone bezeichnet. Ob allen bisher beschriebenen Hormonen der Hypophyse tatsächlich Existenzberechtigung zukommt, kann noch nicht in jedem Falle mit Sicherheit entschieden werden, denn die Isolierung und die Abtrennung der Wirkstoffe voneinander, welche erst eine erfolgreiche Untersuchung ermöglichen, stoßen auf erhebliche Schwierigkeiten. Sehr wahrscheinlich sind alle Hypophysenfaktoren Eiweißkörper oder doch hochmolekulare Eiweißbausteine, deren chemische Charakterisierung noch in den Anfängen steht.

Was die einzelnen Wirkstoffe betrifft, sei auf die Zusammenfassung von A. WINTERSTEIN und K. SCHÖN<sup>1</sup> verwiesen, wo zum Teil auch eine eingehende Beschreibung der Eigenschaften und Darstellungsmethoden erfolgt ist.

### Vorderlappen.

#### *Gonadotropes Hormon.*

**Physiologische Wirkung.** Das Vorkommen gonadotroper Wirkstoffe ist, wie Tabelle 1 angibt, nicht auf den H.V.L. beschränkt. Über die Wirkungsweise läßt sich kurz folgendes aussagen. Man unterscheidet zwei Typen.

Stoffe vom Prolantypus (placentärer Typus) lösen auf dem Wege über die Keimdrüsen beim infantilen weiblichen Tier die Erscheinungen aus, welche normalerweise erst mit vollendeter Geschlechtsreife eintreten. Sie bewirken die Produktion der Keimdrüsenhormone und damit Follikelreifung, Ovulation, Brunst, Auftreten von Blutpunkten in den Follikeln, Luteinisierung. Prolan wird in zwei Faktoren aufgeteilt, in Prolan A (Follikelreifungshormon) und Prolan B (Luteinisierungshormon). Was den männlichen Keimdrüsenapparat betrifft, so scheint Prolan vorwiegend die Zwischenzellen und die akzessorischen Drüsen zu beeinflussen. Das Hodenwachstum zeigt nur eine geringe Zunahme, manchmal sogar eine Verminderung. Spermienbildung wird nicht hervorgerufen. Bei sehr hohen Prolandosen kommt es zu degenerativen Veränderungen des Keimgewebes.

Tabelle 1.

Hypophysärer Typus	Placentärer Typus
Hypophysenvorderlappen	Gravidenharn (Mensch und Affe)
Serum der graviden Stute	Gravidenserum (Mensch und Affe)
Harn von Kastraten	Placenta (Mensch und Affe)
Harn im Klimakterium, Postklimakterium und im Alter	Harn bei Blasenmole
Harn von Carcinomatösen (insbesondere Frauen mit Genitalcarcinom)	Harn bei Chorionepitheliom
Harn von Männern mit gewissen Hoden- tumoren	Harn bei Teratomen

Aus dem H.V.L. gewonnenes gonadotropes Hormon hat an den weiblichen Keimdrüsen keine qualitativ vom Prolan verschiedene Wirkung zur Folge.

<sup>1</sup> WINTERSTEIN, A u. K. SCHÖN: Erg. Hyg. 14, 496 (1933).

Drüsenextrakte bewirken bei der Reifung der Ovarien infantiler Ratten eine beträchtlich höhere Gewichtssteigerung der Ovarien als Prolan, selbst wenn dieses in größten Dosen gegeben wird. Dagegen beobachtet man bei der Einwirkung des gonadotropen Hormons des H.V.L. auf die männlichen Keimdrüsen qualitative Unterschiede gegenüber der Prolanwirkung. Bevorzugt wird das eigentliche Keimdrüsenewebe, die germinativen Zellen, beeinflußt. Die Hoden erfahren einen starken Wachstumsantrieb. Bei unreifen Tieren kommt es zur Ausbildung von Spermien. Besonders stark sprechen junge männliche Vögel (Hähnchen, Tauben) auf Wirkstoffe des hypophysären Typus an (82, 93, 94). Fische und Frösche reagieren nach Zufuhr von H.V.L.-Extrakten mit starkem Hodenwachstum. Weniger klar liegen die Verhältnisse beim Säuger. Doch steht selbstverständlich auch hier der männliche Keimdrüsenapparat mit dem H.V.L. in engster Wechselbeziehung.

Die Ergebnisse der Tierversuche machen es sehr wahrscheinlich, daß in den Wirkstoffen des hypophysären Typus ein Faktor enthalten ist, der dem Prolan fehlt. EVANS und Mitarbeiter (78) isolierten aus H.V.L. einen „synergistischen Faktor“, der für sich allein nur geringe gonadotrope Wirkung besitzt, aber zusammen mit Gravidenharnprolan an der weiblichen Keimdrüse und an der hypophysenlosen Ratte die volle Wirkung des H.V.L.-Hormons entfaltet. Das „Synprolan“ findet sich auch im Altersharn, dagegen nicht im Gravidenharn. Es scheint ein Ergänzungsfaktor zu sein, der den placentären Wirkstoffen den Charakter und die Eigenschaft des Hypophysenhormons verleiht. Nach FEVOLD und HISAW (79) allerdings ist der „synergistische Faktor“ kein selbständiger H.V.L.-Wirkstoff, sondern mit dem Follikelreifungshormon, dem Prolan A, identisch. Weitere Versuche ergaben, daß auch die Kombination beider Faktoren (Prolan + Synprolan) am infantilen Vogelhoden nicht die charakteristische Wirkung des gonadotropen H.V.L.-Hormons zu ersetzen vermag. Es entzieht sich vorläufig noch unserer Kenntnis, worauf dieses unterschiedliche Verhalten zurückzuführen ist.

Für die Therapie ergibt sich daraus die Folgerung, daß bei Störungen der Keimdrüsen, besonders der männlichen, die Anwendung von Prolanpräparaten allein nicht ausreicht, sondern daß auch H.V.L.-Präparate selbst angewandt werden müssen.

**Eigenschaften<sup>1</sup>.** Die chemische Eigenschaften der Prolane A und B gleichen sich weitgehend. H. v. EULER und B. ZONDEK (77) nehmen an, daß im Prolan vielleicht eine prosthetische Gruppe mit einer Eiweißkomponente verknüpft ist. Die besten von ZONDEK dargestellten Präparate enthalten 1 RE<sup>2</sup> pro 1  $\gamma$  Substanz. Nach HAUROWITZ und Mitarbeitern (87) besitzen Hormonpräparate einen

Tabelle 2.

	% C	% H	% N
FISCHER und ERTL . . . . .	44	7,1	10,8
ZONDEK, SCHEIBLER und KRABBE . .	44,5	7,6	11,7
HAUROWITZ, REISS und BALINT . .	44,03	7,1	10,76

Arginingehalt von etwa 6%, einen Histidingehalt von 1—2% und nach MARSHALL (91) einen Tyrosingehalt von nicht mehr als 1,25%. Vielleicht ist auch eine

<sup>1</sup> Eine Zusammenfassung der Literatur über die Chemie des Prolans findet sich bei ZONDEK: Hormone des Ovariums usw., 2. Aufl., S. 253. 1935.

<sup>2</sup> Definition s. ZONDEK: a. a. O., S. 232.

zuckerartige Komponente anwesend (79a, 87). Phosphor und Schwefel fehlen. Das Molekulargewicht liegt nach Versuchen von MYRBÄCK bei  $12000 \pm 5000$  (nach der Diffusionsmethode bestimmt). Ein Überblick über die Elementaranalysen ist in Tabelle 2 wiedergegeben (Prolan aus Gravidenharn).

H. v. EULER und ZONDEK (77) sprechen dem Prolan auf Grund seines Thermo- verhaltens in wäßriger Lösung, sowie seiner Thermo- und Photoempfindlichkeit enzymatischen Charakter zu.

Über die chemische Natur des synergistischen Faktors läßt sich kaum etwas aussagen. In Lösungen vom  $p_H = 8-12$  ist er bei gewöhnlicher Temperatur stabil. Erwärmung auf  $70^\circ$  führt zur Inaktivierung. Wahrscheinlich liegt ein hochmolekularer Körper vor.

#### *Thyreotropes Hormon.*

Zur Darstellung (64) gereinigter Präparate wird der durch  $Ca_3(PO_4)_2$  vom Wachstumshormon befreite Extrakt aus H.V.L. unter vermindertem Druck eingengt und mit Ammonsulfat ausgesalzen. Der Niederschlag wird noch mehrmals aus wäßriger Lösung umgefällt. Eine weitere Reinigung erzielt man durch Fällungen mit abs. und mit 60%igem Alkohol. Das thyreotrope Hormon findet sich im Filtrat. Das adrenotrope Hormon wird durch Fällung beim isoelektrischen Punkt abgetrennt. Das Fettstoffwechsellhormon entfernt man durch Ultrafiltration in alkalischer oder schwach alkalischer Lösung. Das thyreotrope Hormon bleibt zurück (66). Neuerdings haben LAMBIE und TRIKOJUS (87b) ein Darstellungsverfahren ausgearbeitet, welches sich vorwiegend chemischer Fällungsmethoden bedient (Eiweißfällung mit Salicylsulfosäure, Fällung der aktiven Substanz mit Na-Wolframat, alkoholischer Benzoesäure usw.). Es wird auf diese Weise ein weißes, wasserlösliches Pulver erhalten, das in 0,1 mg-Dosen beim Meerschweinchen Hypertrophie und Hyperplasie hervorruft.

Die Angaben der Autoren bezüglich der Thermostabilität weichen voneinander ab. Nach ROWLANDS und PARKES (95) verträgt das Hormon im trockenen Zustand Temperaturen von  $100^\circ$  ohne Aktivitätsverlust. COLLIP und ARDEN finden, daß durch 3 Min. langes Kochen bei  $p_H = 5$  völlige Zerstörung eintritt. Auch LAMBIE und TRIKOJUS (87b) haben gefunden, daß das Hormon durch Hitzeeinwirkung fast völlig zerstört wird.

Nach STURM und SCHÖNUNG (97) läßt sich thyreotropes Hormon auch in nichthyophysären Geweben nachweisen. Es wurden Extrakte aus Ovarium, Nebenniere, Pankreas, Milz, Leber und Schilddrüsen am Meerschweinchen auf schilddrüsenaktivierende Wirkung geprüft. Dabei zeigte sich, daß die in den genannten Organen und Geweben vorkommenden Mengen den Hormonbestand der Hypophyse weit übertreffen. Vielleicht ist der thyreotrope Wirkstoff nicht für die Hypophyse spezifisch.

#### *Adrenotropes Hormon<sup>1</sup>.*

Den Beweis für die Existenz eines die Nebennierenfunktion überwachenden Hormons erbrachten COLLIP und Mitarbeiter (74). Die nach Entfernung der Hypophyse auftretende Atrophie der Nebennierenrinde konnte bei Ratten durch Injektion von H.V.L.-Extrakten beseitigt werden. Die Bereitung wirksamer Drüsenextrakte kann auf folgende Weise geschehen [ANSELMINO und HOFFMANN

<sup>1</sup> Syn.: *Corticotropes, interrenotropes* Hormon.

(72)]. Man schüttelt Acetontrockenpulver 1—2 Stunden mit Wasser. Nachdem das Ungelöste abfiltriert worden ist, wird auf  $p_H = 5,3$  gepuffert und die Lösung ultrafiltriert. Bei Einhaltung des genannten  $p_H$  erzielt man eine Trennung von allen übrigen Hormonen, mit Ausnahme des pankreotropen Faktors. Dieser wird durch kurzes Erhitzen auf dem Wasserbad zerstört. Alkohol-fällung bewirkt eine weitere Anreicherung und Reinigung. Das erhaltene Trockenpulver wird in wenig Wasser gelöst und nochmals ultrafiltriert. Das Hormon ist säure- und alkaliempfindlich; in Äther, Alkohol und Aceton ist es unlöslich. Es verträgt Hitzebehandlung.

Als Testtier dient die männliche Maus. ANSELMINO und Mitarbeiter (72) definieren als *Mäuseeinheit* die Menge, welche bei der Nebenniere männlicher Mäuse (Gewicht 16—18 g) die Dicke der Zona fasciculata + Zona glomerulosa im Mittel um 50% derjenigen der Kontrolltiere verbreitert [vgl. auch (87a)].

#### *Pankreotropes Hormon.*

Nach ANSELMINO, HEROLD und HOFFMANN (70) unterliegt auch die Bauchspeicheldrüse dem Einfluß eines H.V.L.-Wirkstoffes, des pankreotropen Hormons. Als sein Antagonist wird das corticotrope (adrenotrope) Hormon angesehen. Das pankreotrope Hormon wurde auch im Blut und Harn aufgefunden. Es ist unlöslich in Äther und Aceton, bei  $p_H = 5,5$  durch Eisessig-Kollodiummembranen ultrafiltrierbar und thermolabil (68). In Form des Trockenpulvers verliert es schnell seine Wirksamkeit. Als Nachweis dient seine stimulierende Wirkung auf die Bauchspeicheldrüse. Ob im H.V.L. auch noch ein *kontra-insulärgerichteter* Wirkstoff (diabetogenes, blutzuckersteigerndes Hormon) produziert wird, erscheint sehr fraglich.

#### *Stoffwechselhormone.*

*Fettstoffwechselhormon.* ANSELMINO und HOFFMANN (65, 89) haben aus H.V.L. einen Faktor gewonnen, der den Fettstoffwechsel in charakteristischer Weise beeinflußt. Die Zuführung steigert nicht nur die Acetonkörper (Aceton, Acetessigsäure,  $\beta$ -Oxybuttersäure) im Blut, sondern führt auch zu einer stark erhöhten Ausscheidung dieser Substanzen im Harn (67). Eine Vorschrift zur Darstellung geben die genannten Autoren (69). H.V.L. vom Schaf oder vom Rind werden mit Aceton entwässert, zerkleinert und über  $P_2O_5$  getrocknet. Den daraus bereiteten wäßrigen Extrakt versetzt man mit 96%igem Alkohol. Ultrafiltration bewirkt weitere Reinigung. Bei neutraler oder schwach alkalischer Reaktion wird das Fettstoffwechselhormon vom Kohlehydratstoffwechselhormon durch Dialyse quantitativ abgetrennt. Behandlung mit Tierkohle, Kaolin oder  $Al(OH)_3$  in wäßriger Lösung ( $p_H = 5,4$ — $9,4$ ) entfernt weitere Begleitstoffe. Aus 10 g Acetontrockenpulver erhält man durch Eindampfen der reinsten Fraktion 61 mg eines amorphen weißen Pulvers (1 Einheit in 54  $\gamma$ ). 1 Einheit erhöht den Acetonkörpergehalt im Blut erwachsener männlicher Ratten nach 2 Stunden um 10 mg-%. Charakteristisch für das Hormon ist seine Fällbarkeit beim isoelektrischen Punkt ( $p_H = 5,4$ ). Gegen starke Laugen und Säuren ist es empfindlich. Die Trennung von thyreotropem Hormon erfolgt durch Ultrafiltration in neutraler oder schwach saurer Lösung, wobei das letztere zurückbleibt.

Das *Kohlehydratstoffwechselhormon* soll nach ANSELMINO und HOFFMANN (65a) das Leberglykogen bei der Ratte stark vermindern. Gleichzeitig erfolgt eine



Abnahme der Leberfettsäuren. Im Nüchternblut der Diabetiker wurde eine Substanz aufgefunden, welche die gleichen Eigenschaften besitzt.

*Lactotropes Hormon (Prolactin, Galactin).*

Im H.V.L. wird ein Wirkstoff erzeugt, der die Kropfdrüse der Taube sezernieren läßt und auch beim Säuger für die Lactation von wesentlicher Bedeutung ist. Beim männlichen (mit Follikelhormon vorbehandelten) und weiblichen Meerschweinchen erzielt man durch die Injektion des Hormons Milchabsonderung (92). Zur Isolierung werden gefrorene Drüsen zermahlen, nach der Entfettung mit Alkohol und Aceton getrocknet und mit einer wäßrigen Lösung vom  $p_H = 2,5$  mehrmals ausgezogen. Dann erfolgt Fällung beim isoelektrischen Punkt. Die Fällung wird wiederholt und das Präparat schließlich mit Aceton getrocknet.

Zur Wertbestimmung verwendet man die Gewichtszunahme des Taubenkropfes oder auch die Proliferation der Kropfdrüse nach Prolactingaben (73, 88, 90).

*Parathyreotropes Hormon.*

Es bestehen auch Beziehungen zwischen H.V.L. und Epithelkörperchen. Verabreichung von wäßrigen H.V.L.-Auszügen hat beim Kaninchen sichtbare Vergrößerungen der Nebenschilddrüsen zur Folge. Bei anderen Tieren werden nur histologische Veränderungen beobachtet (71).

*Das Wachstumshormon.*

Während die bisher angeführten H.V.L.-Faktoren in Wechselwirkung mit einer anderen innersekretorischen Drüse stehen, ist das Wachstumshormon für das allgemeine Wachstum und die Entwicklung des Organismus von Bedeutung.

Das Hormon kann mit verdünntem Alkali extrahiert und daraus durch Acetonfällung erhalten werden. Es stellt einen labilen Eiweißkörper dar. Über seine Chemie kann noch nichts ausgesagt werden (76a).

b) Zwischenlappen.

Im Zwischenlappen werden wahrscheinlich zwei Hormone erzeugt, die für den Pigmentstoffwechsel von Bedeutung sind: *Intermedin* und *Melanophoren-hormon*. Intermedin ist nicht identisch mit Oxytocin oder Vasopressin, wie aus verschiedenen Befunden gefolgert werden muß (wechselnder Gehalt an den einzelnen Hormonen in verschiedenen Gehirnteilen).

Charakteristisch für die Intermedinwirkung ist die *Erythrophenreaktion* an der Elritze. Für die *Melanophorenreaktion* des Frosches muß wohl ein weiteres Hormon, das Melanophorenhormon, angenommen werden.

Tabelle 3<sup>1</sup>. Wirksamkeit pro Gramm Acetontrockenpulver.

Hypophysenlappen	Intermedin PE	Oxytocin VE	Vasopressin VE
Vorderlappen . .	14300	1,5	1,5
Zwischenlappen .	400000	270	270
Hinterlappen . . .	60000	730	730

c) Hinterlappen.

Der Hinterlappen erzeugt mit Sicherheit zwei Wirkstoffe, das *uteruswirksame Oxytocin* und das *blutdrucksteigernde Vasopressin*. Dazu kommt wahrscheinlich

<sup>1</sup> ZONDEK, B.: Hormone des Ovariums usw., 2. Aufl., S. 603.

noch ein Faktor, der für die Regelung des Wasserhaushaltes notwendig ist (*antidiuretisches Hormon*). Auch eine blutzuckersteigernde Wirkung des Hinterlappens wurde beobachtet.

Oxytocin und Vasopressin gleichen sich in ihrem Verhalten weitgehend. Oxytocin ist chemisch dem Insulin sehr ähnlich (80).

Bei der Säurehydrolyse liefert es Tyrosin, Cystin und etwas Histidin. Diese Aminosäuren können unter Umständen auch von einem Eiweißträger herrühren. Ferner wurde etwas Cholin als Reinecke-Salz gefaßt (81).

Der Schwefelgehalt beträgt 3,2%, der Stickstoffgehalt 14%; davon entfallen 10% auf Amino-N. Das Hormon hat basischen Charakter oder es ist an einen basischen Träger gebunden (76). Gereinigte Lösungen zeigen keine charakteristischen Ultraviolettsppektren (84). Das Molekulargewicht ist klein, da das Hormon leicht dialysiert.

Durch NaCl wird Oxytocin aus wäßriger Lösung vom  $p_H = 4,6$  ausgesalzen (75a). Bei  $p_H = 5$  fällt Na-Wolframat 85% der biologischen Aktivität. Oxytocin wird durch frischgefälltes  $Al(OH)_3$  oder Bariumsulfat (75) weitgehend adsorbiert, dagegen nicht von Fullererde und Kieselgur (83). Bei Fällung mit Pikrolonsäure geht die Hälfte der Wirksamkeit in den Niederschlag; mit Phosphorwolframsäure der größte Teil derselben (83). Aus alkalischer Lösung kann der Wirkstoff mit Äther nicht ausgeschüttelt werden.

Viele Untersuchungen befassen sich mit der Inaktivierung des Hormons unter dem Einfluß verschiedener Reagenzien. Das Maximum der Stabilität liegt zwischen  $p_H = 3-5$  (83).  $H_2O_2$ ,  $Br_2$ ,  $SO_2$ ,  $HNO_2$ , sowie Benzoylierung und Acetylierung inaktivieren mehr oder weniger stark.  $H_2S$  (bei  $p_H = 3,5$ ) mindert die Aktivität auf 50% herab,  $SO_2$  zerstört 50—60%. Ähnlich liegen die Verhältnisse bei der katalytischen und elektrochemischen Hydrierung. Ein durch H/Pd auf  $1/200$  seiner Wirksamkeit geschädigtes Präparat, erlangte mit  $H_2O_2$  12% seiner ursprünglichen Aktivität wieder (80). Leitet man in eine Lösung, welche mittels  $H_2S$  inaktiviert wurde, Luft, dann erfolgt ebenfalls ein Anstieg der Wirksamkeit (85).  $Na_2SO_3$  ( $p_H = 8,4$ ) und KCN zerstören Oxytocin irreversibel. Semicarbazid ist ohne Einfluß. Cystein greift im alkalischen Gebiet ( $p_H = 8,6$ ) nur langsam an, während Insulin unter diesen Bedingungen rasch zerstört wird (96).

Die Einwirkung von Fermenten haben GULLAND und MACRAE (86) untersucht. Dipeptidase, Aminopolypeptidase, Papain, Trypsin und Tyrosinase (80) bewirken Inaktivierung. Pepsin hatte bei  $p_H = 4,4-7,7$  keine zerstörende Wirkung, ebensowenig eine Knochenphosphatase.

### 5. Wirkstoffe der Epiphyse.

In der Epiphyse kommen wahrscheinlich zwei Wirkstoffe vor, ein *antigonadotroper* und ein die *Entwicklung beeinflussender Faktor*. Für die Auswertung von Drüsenextrakten stehen noch keine einwandfreien Teste zur Verfügung. Die Tierversuche zeitigten widersprechende Ergebnisse. Viele Tiere vertragen die Entfernung der Epiphyse völlig symptomlos. Wie ENGEL (98) beobachtete, unterbleibt bei gemeinsamer Zufuhr von Zirbelextrakt und gonadotropem H.V.L.-Hormon die Bildung von Blutpunkten. Die Luteinisierung des Ovars ist weitgehend gehemmt. *Epiphysan* hebt die Wirkung des gonadotropen Hormons aus Stutenserum auf die Ovarien infantiler Kaninchen auf (100).

Als Einheit des antigonadotropen Faktors definiert ENGEL den 10. Teil der Substanzmenge, welche die Wirkung von 10 RE gonadotropen H.V.L.-Hormon zu kompensieren vermag. Der Faktor ist durch wäßrige alkalische Extraktion aus Aceton-Trockenpulver von Zirbeldrüsen darstellbar (99). Er ist frei von Eiweiß. Saure Extrakte sind physiologisch inaktiv. FLEISCHMANN und GOLDHAMMER (101) stellten fest, daß Zirbeldrüsenextrakte die Wirkung des von außen her zugeführten gonadotropen Hormons nicht zu hemmen vermögen.

ROWNTREE und Mitarbeiter (102) verabfolgten Drüsenauszüge an mehrere aufeinanderfolgende Generationen weißer Ratten. Bei den späteren Generationen sinkt das Gewicht der neugeborenen Tiere bis auf 50% ab, dagegen beobachtet man eine raschere Allgemeinentwicklung.

## 6. Keimdrüsenhormone.

### *Oestrongruppe*<sup>1</sup>.

Die kristallisiert erhaltenen natürlichen Follikelhormone (Oestrongruppe) sind in Tabelle 1 zusammengestellt.

Tabelle 1.

Name	Formel	Schmelzpunkt	Optische Drehung	Physiologische Wirksamkeit ME**/g	Isoliert aus
Oestron	$C_{18}H_{22}O_2$	255 <sup>0</sup>	+ 156 <sup>0</sup> (Chloroform)	$8 \cdot 10^6$	Ovarien, Schwangerenharn, Stutenharn, Hengstharn, Palmkernen
$\alpha$ -Oestradiol (Dihydro-follikelhormon)	$C_{18}H_{24}O_2$	175—176 <sup>0</sup>	+ 81 <sup>0</sup> (Dioxan)	$3 \cdot 10^7$ *** $2 \cdot 10^7$	Schweineovarien, Harn trächtiger Stuten
„ $\delta$ -Follikelhormon“*	$C_{18}H_{24}O_2$	209 <sup>0</sup>	+ 46 <sup>0</sup> (Chloroform)	$25 \cdot 10^6$ ***	Harn trächtiger Stuten
Oestriol (Follikelhormon-Hydrat)	$C_{18}H_{24}O_3$	280 <sup>0</sup>	+ 30 <sup>0</sup> (Alkohol)	$10^5$	Schwangerenharn, Placenta, Weidenkätzchen
Equilin	$C_{18}H_{20}O_2$	238—240 <sup>0</sup>	+ 308 <sup>0</sup> (Dioxan)	$1,5 \cdot 10^6$	Harn trächtiger Stuten
Hippulin	$C_{18}H_{20}O_2$	233 <sup>0</sup>	+ 128 <sup>0</sup> (Dioxan)	$1,5 \cdot 10^6$	Harn trächtiger Stuten
Equilenin	$C_{18}H_{18}O_2$	258—259 <sup>0</sup>	+ 87 <sup>0</sup> (Dioxan)	$4-7 \cdot 10^5$	Harn trächtiger Stuten

**Konstitution.** Die nahe Verwandtschaft der Follikelhormone mit den Sterinen ist durch mehrere Abbaureaktionen eindeutig nachgewiesen worden.

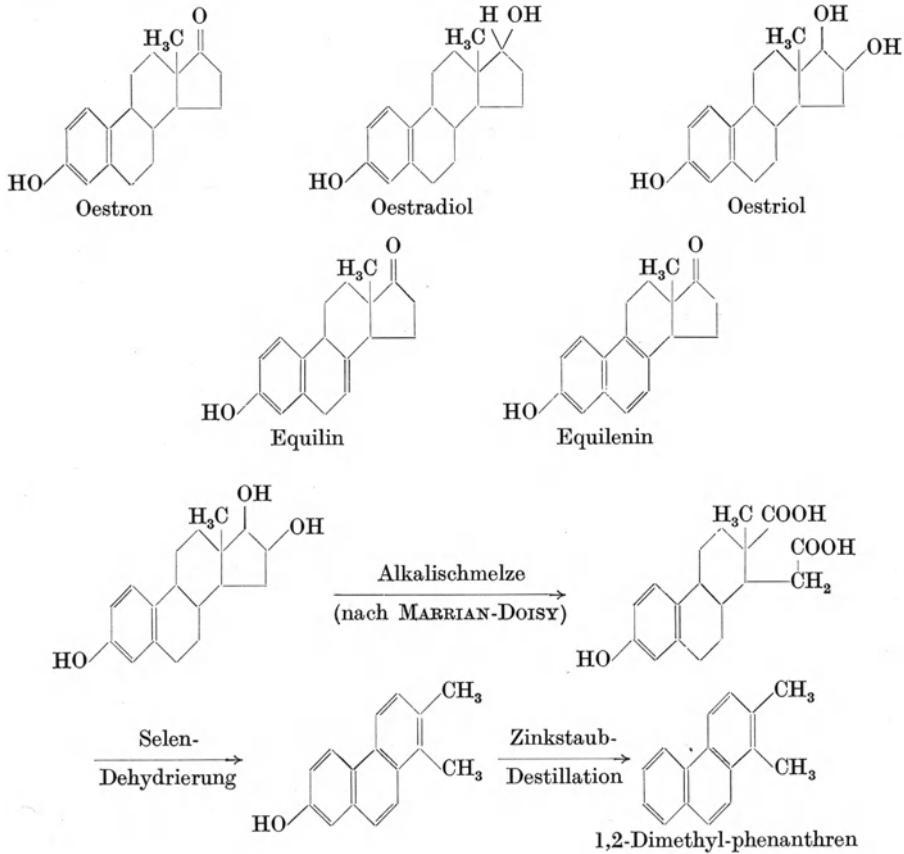
a) Das Vorliegen eines partiell hydrierten Phenanthrenkerns im Oestriol wurde von BUTENANDT, WEIDLICH und THOMPSON (117) gezeigt, und damit ein erster Einblick in den Bau des Follikelhormons gewonnen.

<sup>1</sup> Da die Oestrongruppe bereits von A. WINTERSTEIN und K. SCHÖN in den Erg. Hyg. 14, 505 (1933) ausführlich dargestellt wurde, ist ihre Betrachtung hier kürzer gefaßt.

\* Siehe S. 227.

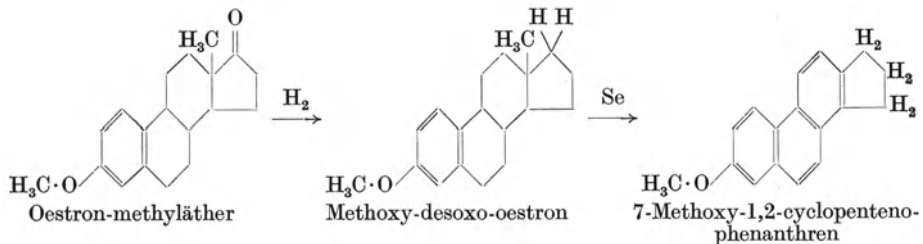
\*\* 1 ME ist in der Substanzmenge enthalten, die in 0,1 cem Sesamöllösung nach einmaliger Injektion Vollbrunst bei der kastrierten weiblichen Maus bewirkt.

\*\*\* Subcutan in wäßriger Lösung und sechsmaliger Unterteilung.



Schema 1.

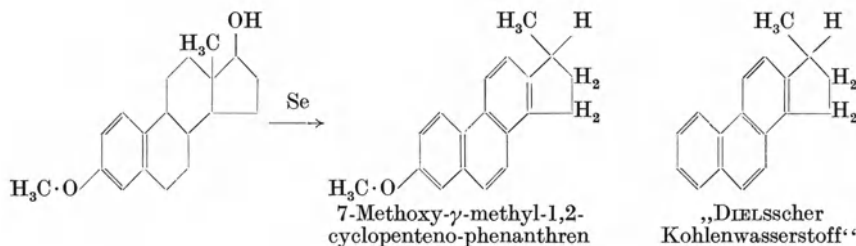
b) J. W. COOK (128) konnte durch Überführung des Oestrone, Oestradiols und Equilenins in Cyclopenteno-phenanthren-Derivate die Zugehörigkeit der Oestrongruppe zur Sterinklasse weiter sicherstellen.



Equilenin ergab das gleiche Abbauprodukt, dessen Bau durch Synthese bewiesen ist. Aus Oestradiol-methyläther wurde 7-Methoxy- $\gamma$ -methyl-1,2-cyclopenteno-phenanthren erhalten.

Bei der Dehydrierung der Sterine, Gallensäuren und Genine pflanzlicher Herzgifte entsteht ein aromatischer Kohlenwasserstoff  $C_{18}H_{16}$ . Die Synthese des sog. „DIELSSchen Kohlenwasserstoffs“ ergab seine Struktur als  $\gamma$ -Methyl-1,2-

cyclopenteno-phenanthren. Das Dehydrierungsprodukt aus Oestradiol ist also ein Derivat dieses Kohlenwasserstoffs.



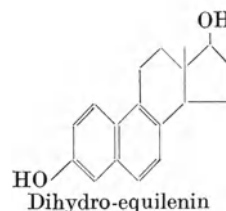
$\alpha$ -Oestradiol (108a, 169a). Bei der katalytischen Hydrierung des Oestrans entsteht ein Gemisch zweier am C<sub>17</sub>-Atom epimerer Oestradiole:  $\alpha$ -Oestradiol und  $\beta$ -Oestradiol (17-iso-Oestradiol). Das erstere ist im ALLEN-DOISY-Test die wirksamste Substanz, die bekannt ist. Die Trennung des  $\alpha$ -Oestradiols von dem Epimeren erfolgt, wie WINTERSTEINER (169a) gefunden hat, auf Grund seiner Fällbarkeit mit Digitonin. Die Änderung der Konfiguration am C<sub>17</sub>-Atom ist von einer starken Verminderung der physiologischen Aktivität begleitet. Während die  $\alpha$ -Form 20 Millionen ME/g besitzt, beträgt die Wirkung des iso-Oestradiols nur mehr 6—800 000 ME/g. Ähnliche Verhältnisse liegen nach RUZICKA und KÄGI (158a) beim Testosteron vor, wie nachstehende Zusammenstellung zeigt:

$\alpha$ -Oestradiol	$\beta$ -Oestradiol	17-,trans <sup>tt</sup> Testosteron	17-,cis <sup>tt</sup> Testosteron
175—176° + 78° 1 ME = ~ 0,05 $\gamma$	216—218° + 57° 1 ME = ~ 1,25 $\gamma$	154,5—155,5° + 109° 1 HE = ~ 13 $\gamma$	220—221° + 71,5° 1 HE = ~ 400 $\gamma$

*Equilin und Equilenin.* Die Konstitution des *Equilins* und *Equilenins* (S. 226 oben) ist nunmehr einwandfrei erwiesen. DIRSCHERL und HANUSCH (137) dehydrierten Equilin mit Palladium zu Equilenin. Die Doppelbindungen müssen also im gleichen Ring liegen. Die Stellung der 4. Äthylenbindung des Equilins wurde durch Messung der Absorptionsspektren im Ultravioletten entschieden (130, 137). Die Spektren des Oestrans und des Equilins sind nahezu identisch. Das weist mit Sicherheit auf 7,8-Lage der einen Doppelbindung des Equilins hin. Bei 6,7- oder 8,9-Anordnung (Konjugation!) wären in den Spektren wesentliche Unterschiede zu erwarten gewesen.

$\beta$ -Follikelhormon. Die Existenz des  $\beta$ -Follikelhormons kann nach neueren Befunden wohl nicht mehr aufrechterhalten werden (131, 147).

$\delta$ -Follikelhormon. 1932 isolierten SCHWENK und HILDEBRANDT (163) aus Stutenharn ein Follikelhormon (F. 209°), das zuerst als ein Isomeres des Oestrans, dann als ein Dihydrofollikelhormon betrachtet wurde [WINTERSTEINER, SCHWENK und WHITMAN (170)]. WINTERSTEINER und Mitarbeiter (170a) konnten die Verbindung weiter reinigen (F. 226°, korr.) und gleichzeitig zeigen, daß das als einheitlich angesehene Produkt eine Molekülverbindung ist. Sie besteht aus zwei Komponenten, deren eine ein Pikrat bildet und ein *Dihydroequilenin*



$C_{18}H_{20}O_2$  (F. 215—217°) darstellt. Dieses hat ungefähr die halbe Wirksamkeit des Equilenins. Worauf die außerordentlich hohe Aktivität des  $\delta$ -Follikelhormons beruht, ist noch unbekannt.

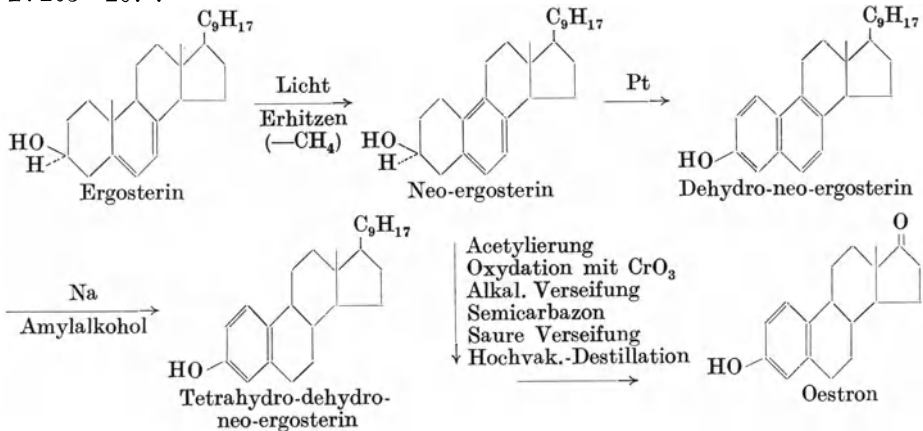
**Vorkommen.** Als ergiebige Quelle zur Oestrondarstellung hat sich der Harn des geschlechtsreifen Hengstes erwiesen (123, 135, 146, 172). Nach B. ZONDEK sind im Liter Hengstharn 170000 ME enthalten. Im Harn der schwangeren Frau finden sich rund 10000 ME, bei der trächtigen Stute 100000 ME. Optimal konnte ZONDEK 10<sup>6</sup> ME/Liter Stutenharn feststellen.

Ein Teil der im Harn vorhandenen Follikelhormone liegt in gebundener Form vor. Mit Butylalkohol ( $p_H = 3$ ) ist eine Abtrennung möglich. Wahrscheinlich tritt *Glucuronsäure* als Komponente auf. COHEN und Mitarbeiter (126, 127, 152) isolierten aus Schwangerenharn eine Verbindung der Zusammensetzung  $C_{24}H_{31}O_9Na + 0,5 CH_3OH$  (F.  $\sim 305^\circ$ ). Das freie Glucuronid kann daraus als fester, amorpher Körper erhalten werden. Das Natriumsalz gibt die TOLLENSsche Naphthoresorcinprobe und in der Kälte die MILLONsche Probe; die Probe nach BENEDICT verläuft negativ. Das methylierte Oestriolglucuronid wird bei der Hydrolyse zu Oestriolmethyläther aufgespalten. Die phenolische Hydroxylgruppe ist also nicht an der glucosidischen Bindung beteiligt. Auch die spektroskopischen Befunde (122) sprechen dafür. 30 Liter Harn liefern 500 mg Natriumsalz. Die Wirkung des Glucuronids (Natriumsalz) an kastrierten Mäusen ergab 370 ME/mg, gegenüber 10700 ME beim freien Oestriol (gleiche Technik).

Interessant war die Isolierung des  $\alpha$ -Oestradiols aus Schweineovarien (138, 150, 150a) und aus Harn trächtiger Stuten (170). SCHWENK und HILDEBRAND (164) hatten schon zwei Jahre vorher Oestradiol durch Reduktion des Oestron gewonnen.

Von besonderem Interesse ist die Isolierung einer stickstoffhaltigen oestrogenen Substanz aus Ovarien [R. H. ANDREW und F. FENGER (104a)]. Sie besitzt die Bruttoformel  $C_{20}H_{41}O_2N$  und ist bei der Ratte in Dosen von  $10^{-5}$  mg (das ist  $\frac{1}{50}$  der wirksamen Oestrondosis) brunsterzeugend.

**Synthese des Oestrone.** Eine Darstellung des Oestrone<sup>1</sup> haben MARKER und Mitarbeiter (151) aus *Ergosterin* durchgeführt. Die Daten des synthetischen Produktes sind: F. 259—261,5°;  $[\alpha]_D^{25} = +159^\circ$  (Alkohol); Benzoat  $C_{25}H_{26}O_2$ , F. 205—207°.



<sup>1</sup> Eine Bestätigung der Synthese von anderer Seite steht noch aus.

**Standardisierung (169).** Die für die physiologische Wirksamkeit von verschiedenen Autoren bestimmten Werte (in Ratten- oder Mäuseeinheiten) können nicht ohne weiteres verglichen werden. Je nach Ausführung des Testes weichen sie mehr oder minder voneinander ab.

Nachdem das Oestron in reiner, krystallisierter Form vorlag, konnten 1932 die bis dahin üblichen absoluten Einheiten durch relative, auf einen Standard bezogenen Wirkungsangaben ersetzt werden. Als *internationale Einheit* wurde die Wirkung von  $\frac{1}{10000}$  mg Oestron gewählt. Aber auch diese Regelung war nicht mehr ausreichend, als neue therapeutisch wichtige Derivate des Oestrone aufgefunden wurden (Oestradiol, Oestron- und Oestradiolbenzoat).

Die 2. Internationale Standardisierungskonferenz (1935) bestimmte daher noch einen weiteren internationalen Standard:

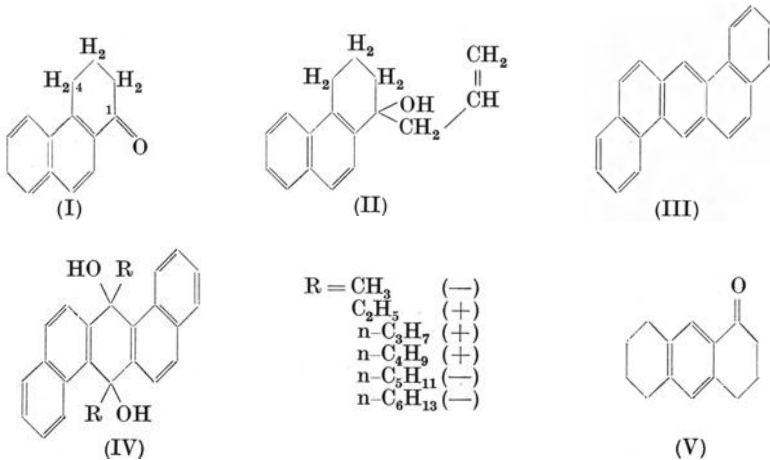
1. Oestron, 1 internationale Einheit =  $\frac{1}{10}$   $\gamma$ .
2. Oestradiol-benzoat, 1 internationale Benzoat-Einheit =  $\frac{1}{10}$   $\gamma$ .

Über das Wirkungsverhältnis beider Substanzen soll durch die Bezugnahme auf je  $\frac{1}{10}$   $\gamma$  nichts ausgesagt werden<sup>1</sup>.

**Synthetische Brunststoffe.** Die Spezifität der Oestrongruppe ist wenig ausgeprägt. Neben einigen Derivaten der Follikelhormone und mehreren Sterinabkömmlingen zeigen verschiedene Verbindungen, die nur entfernt oder überhaupt keine Ähnlichkeit mit der Oestrongruppe aufweisen, Brunstwirkung am kastrierten, weiblichen Tier. Eine Anzahl solcher synthetischer Brunststoffe wurde von COOK, DODDS und Mitarbeitern (129) aufgebaut. Mit 100 mg ist 1-Keto-1, 2, 3, 4-tetrahydro-phenanthren (I) im Allen-Doisy-Test wirksam. Steht die Keto-Gruppe in 4-Stellung, dann fehlt die physiologische Wirkung. 1-Allyl-1-oxy-1,2,3,4-tetrahydrophenanthren (II) ist ebenfalls schwach wirksam.

Mehrere oestrogene Stoffe finden sich unter den Abkömmlingen des 1,2,5,6-Dibenzanthracens (III).

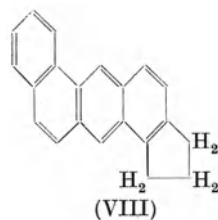
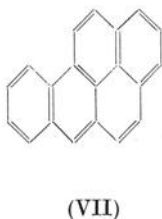
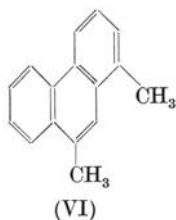
Interessant ist die Abhängigkeit der Wirkung von der Art der Alkylsubstituenten im 9,10-Dioxy-9,10-dialkyl-9,10-dihydro-1,2,5,6-dibenzanthracen (IV).



<sup>1</sup> Es existieren auch mehrere Methoden zur colorimetrischen Bestimmung der Sexualhormone. Die Verfahren sind aber meist nur für reine Substanzen oder hochgereinigte Präparate anwendbar. Neuerdings wurde eine colorimetrische Bestimmungsmethode von W. ZIMMERMANN ausgearbeitet (171).

Eine schwache brunsterzeugende Wirkung hat 1-Keto-1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8-oktahydro-anthracen (V). Nach E. FRIEDMANN (142) wirken Natriumsalze ungesättigter Ketosäuren der allgemeinen Form  $R-CH=CH-CO-COOH$  oestrogen. DODDS und LAWSON (137a) haben gefunden, daß das p-Oxy-propenylbenzol (*Anol*) die Aktivität des Oestrone besitzt.

Die bisher angeführten Verbindungen sind alle sauerstoffhaltig. Daneben zeigen auch einige polycyclische Kohlenwasserstoffe wie 1,9-Dimethyl-phenanthren (VI), 1,2-Benzpyren (VII) und 5,6-Cyclopenteno-1, 2-benzanthracen (VIII) physiologische Wirkung. Diesen Kohlenwasserstoffen kommt gleichzeitig krebs-erzeugende Eigenschaft zu.



#### Progesteron.

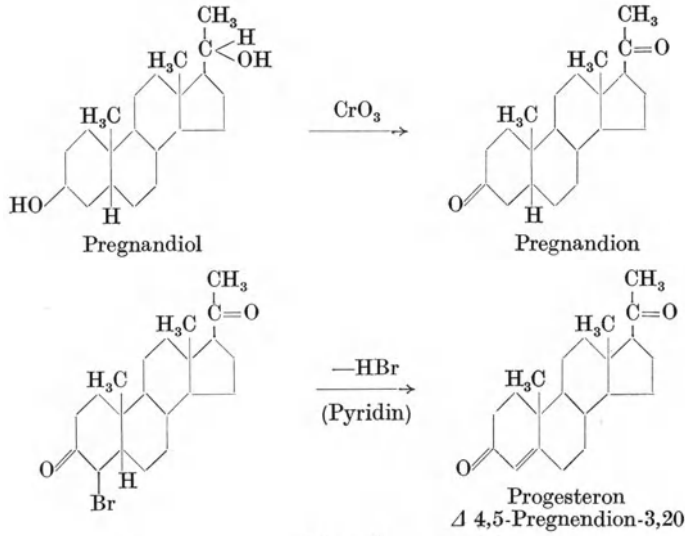
Das Corpus luteum-Hormon oder Progesteron wurde ungefähr gleichzeitig von vier Arbeitskreisen kristallisiert erhalten [BUTENANDT und WESTPHAL (118, 120); SLOTTA, RUSCHIG und FELS (167); ALLEN und WINTERSTEINER (103); HARTMANN und WETTSTEIN (145)].

Als Ausgangsmaterial zur Isolierung dienten Schweineovarien.

**Eigenschaften.** Progesteron kristallisiert in zwei Formen vom F. 121—122° und F. 128,5° (113). Beide Modifikationen lassen sich ineinander überführen. Sie besitzen auch gleiche physiologische Wirksamkeit (110). Die Zusammensetzung des Progesterons ist  $C_{21}H_{30}O_2$ .  $[\alpha]_D^{20} = +192^\circ$  (in abs. Alkohol). Gegen Alkali ist es auch in der Hitze beständig. Es bildet ein Dioxim (F. 243°, Zersetzung). Bei der katalytischen Hydrierung werden 3 Mol Wasserstoff aufgenommen. Das Absorptionsspektrum zeigt ein Maximum bei 250  $m\mu$ . Dies deutet auf ein  $\alpha$ ,  $\beta$ -ungesättigtes Keton hin. Krystallographische und refraktometrische Untersuchungen hat A. NEUHAUS (157) an natürlichem und synthetischem Corpus luteum-Hormon angestellt.

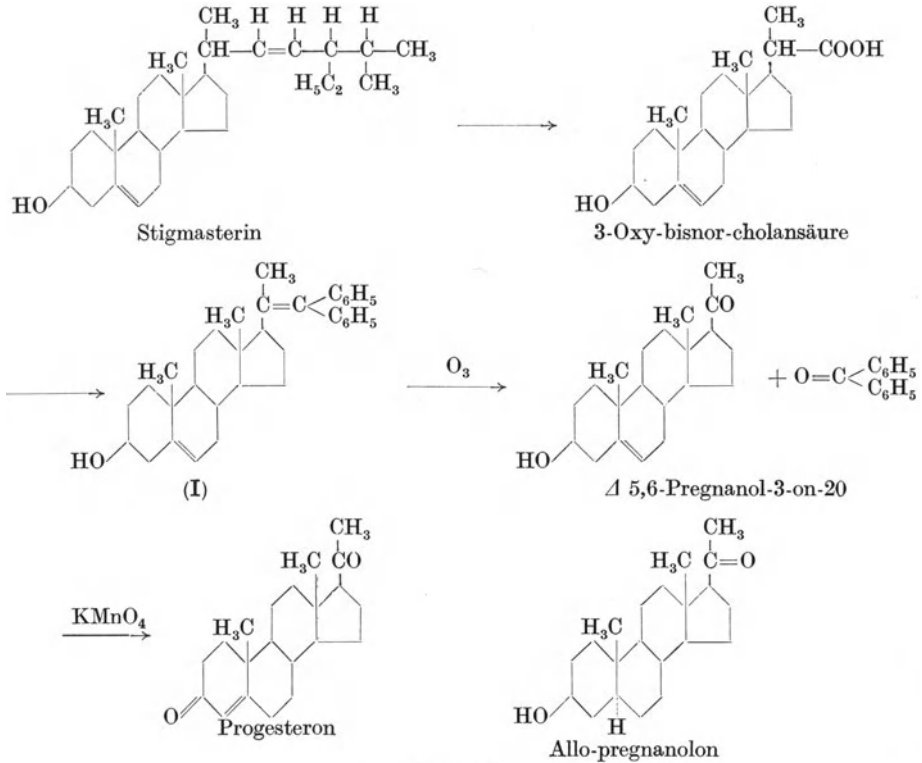
**Konstitution.** Bei der Isolierung des Progesterons wurden neben den beiden polymorphen Formen noch ein gesättigtes Oxyketon aufgefunden,  $C_{21}H_{34}O_2$ . Seine Zusammensetzung, sowie die des Progesterons weisen auf eine nahe Verwandtschaft mit Pregnandiol  $C_{21}H_{36}O_2$  hin, das als inaktiver Bestandteil des Schwangerenharns schon früher festgestellt worden war. Pregnandiol unterscheidet sich vom Progesteron durch einen Mehrgehalt von 3 Mol Wasserstoff. BUTENANDT und SCHMIDT-THOMÉ führten Pregnandiol (114) in Progesteron über und stellten so die Konstitution des letzteren sicher (Schema 2). Lediglich die Lage der Doppelbindung in 4,5-Stellung war damit noch nicht einwandfrei erwiesen (auch  $\Delta$  1,2-Stellung wäre möglich). Es ließ sich aber das Hormon auf einem anderem Wege mit einem Sterin verknüpfen, so daß jede noch bestehende Unsicherheit beseitigt war. BUTENANDT und Mitarbeiter (119, 121) ferner FERNHOLZ (140) bauten Stigmasterin, das leicht aus Sojabohnen zugänglich ist, zum





Schema 2.

Progesteron ab (Schema 3). Stigmasterin wird zunächst in Oxy-bis-nor-cholensäure (139, 141) übergeführt. Der Methyl ester der Säure gibt mit Phenylmagnesiumbromid nach GRIGNARD ein tertiäres Carbinol, aus dem durch Wasser-



Schema 3.

abspaltung Verbindung (I) entsteht. Ozon spaltet diese in Benzophenon und ein ungesättigtes Oxyketon,  $\Delta$  5,6-Pregnenol-3-on-20. Das Dibromid kann durch vorsichtige Oxydation mit Chromsäure oder Permanganat in der Kälte in das Diketon verwandelt werden. Aus den Oxydationsprodukten wird nach der Entbromung Progesteron isoliert. Die ursprünglich in 5,6-Stellung liegende Doppelbindung klappt nach 4,5-Stellung um. Analog verläuft die Bildung von Cholestenon aus Cholesterin. Die Lage der Doppelbindung des Progesterons in  $\Delta$  4,5-Stellung wird durch den Stigmasterinabbau gefordert. Der eingangs erwähnte Begleitstoff  $C_{21}H_{34}O_2$  konnte als Allo-pregnanol-3-on-20 erkannt und aus Stigmasterin synthetisiert werden.

**Darstellung.** Außer im Ovarium kommt das Hormon in der menschlichen und tierischen Placenta und im Schwangerenharn vor. Bei der Isolierung befindet es sich in den benzol-, äther- und acetonlöslichen Anteilen des Gewebes. Die Trennung von zahlreichen Begleitstoffen erfolgt durch Verteilung zwischen 70%igem Methanol und Petroläther und zwischen 80%igem Alkohol und Benzol. Hierbei geht es in die Benzolphase. Aus seiner alkoholischen Lösung werden weitere Verunreinigungen durch Wasser ausgefällt. Die nunmehr vorliegende Fraktion ist in Äther leicht löslich und schon ziemlich wirksam. Aus den hochgereinigten öligen Anteilen kann die wirksame Substanz als schwer lösliches Rohsemicarbazon gefällt werden. Die Säurespaltung liefert ein zum Teil krystallisierendes Öl. Durch mehrmalige Hochvakuumsublimation und fraktionierte Krystallisation wird schließlich Progesteron vom F. 128,5° (aus verdünntem Alkohol) erhalten. Daneben fällt Allopregnanolon an.

**Test.** Das Gelbkörperhormon hat die Aufgabe, die durch das Oestron aufgebaute Gebärmutter Schleimhaut zur Sekretionsschleimhaut, einem nährstoffreichen, drüsigen Gewebe, umzubauen (Sekretionsphase). Darauf beruht der Nachweis des Hormons. Zur Umwandlung der proliferierten Schleimhaut des Kaninchenuterus ist *eine* Einheit (*Kanincheneinheit*) notwendig.

CORNER und ALLEN (104) führen den Test an geschlechtsreifen, kastrierten Kaninchen aus, während CLAUBERG (124, 125) und HOHLWEG (120) infantile Tiere verwenden. Die Proliferationsphase wird durch Follikelhormongaben erzeugt (6tägige Injektion von je 25 ME). Nach dem Aufbau der Schleimhaut gibt man das zu prüfende Präparat in öliger Lösung über 5 Tage verteilt. Die histologische Untersuchung des Uterus läßt erkennen, wie weit eine Umwandlung der Proliferationsschleimhaut in die Sekretionsphase stattgefunden hat. Die Anwesenheit größerer Mengen Follikelhormon verhindert den Umbau.

**Standardisierung.** Als internationale Einheit ist die Wirkung von 1 mg krystallisiertem, reinem Progesteron auf die Schleimhaut des Kaninchenuterus bestimmt worden. Einer Kanincheneinheit nach CLAUBERG entsprach etwa  $\frac{1}{2}$  CORNER-ALLEN-Einheit.

**Spezifität.** Die Progesteronwirkung hat sich als sehr spezifisch erwiesen. Geringfügige Änderungen im Molekülbau des Progesterons bewirken Inaktivierung. *Pregnandion* z. B., welches die Doppelbindung nicht mehr enthält (Dihydroprogesteron), ist im CORNER-ALLEN-Test völlig wirkungslos.

Neuerdings beschrieben RUZICKA und Mitarbeiter (159) 17-Alkyl-androstan- und 17-Alkyl-androsten-Derivate, wovon nach PARKES einige auch die Wirkung des Progesterons ausüben. 17-Methyl-testosteron, ein hochwirksamer männlicher

Prägingstoff, soll in Gaben von 7 mg ebenso wirksam sein wie 1 mg Corpus luteum-Hormon.

*Androsterongruppe.*

Es sind vier natürlich vorkommende männliche Sexualhormone bekannt. Aus Männerharn konnten BUTENANDT und TSCHERNING (105, 115) neben *Androsteron* das *Dehydroandrosteron* isolieren (107). OGATA und HIRANO (158) fanden in Hodenextrakten das *Androstandion* und DAVID, DINGEMANSE, FREUD und LAQUEUR (133) gewannen aus Hoden einen weiteren männlichen Wuchsstoff, *Testosteron* (Tabelle 2).

Tabelle 2.

Name	Formel	Schmelzpunkt	Optische Drehung	Wirksamkeit in KE und RE	Vorkommen
Androsteron	$C_{19}H_{30}O_2$	178°	+ 93° (Alkohol)	1 KE = 200 $\gamma$ 1 RE = 1000 $\gamma$	Männerharn
Dehydro-androsteron	$C_{19}H_{28}O_2$	140—141° 152—153°	+ 13,5° (Alkohol)	1 KE = 600 $\gamma$ 1 RE = 3000 $\gamma$	Männerharn
Androstandion	$C_{19}H_{28}O_2$	132—133°		1 KE = 250 $\gamma$ 1 RE = 700 $\gamma$	Hoden
Testosteron	$C_{19}H_{28}O_2$	151°	+ 104° (Alkohol)	1 KE = 30 $\gamma$ 1 RE = 100 $\gamma$	Hoden
(Adrenosteron)	$C_{19}H_{24-26}O_3$	216—223°		$\frac{1}{5}$ der Androsteronwirkung (Schmiertest)	Nebennierenrinde

Bei der Isolierung der Inhaltsstoffe der *Nebennierenrinde* faßte REICHSTEIN (12) eine im Kammtest (Schmiertest) wirksame Verbindung, die er *Adrenosteron* nannte. Ihre Konstitution ist noch nicht völlig geklärt, doch scheint sie in naher Beziehung zu den Keimdrüsenhormonen zu stehen.

**Test.** Das Testikelhormon ist für die Ausbildung des gesamten männlichen Geschlechtsapparates, sowie die Erhaltung seiner Funktion und die Entwicklung der sekundären Geschlechtsmerkmale verantwortlich. Ob für einzelne Teile und Tätigkeiten des Genitaltrakts jeweils ein bestimmtes Hormon bevorzugt wirkt, ist noch nicht einwandfrei erwiesen, jedoch sehr wahrscheinlich.

Zur *quantitativen Bestimmung* werden zwei Methoden bevorzugt angewandt:

1. *Der Hahnenkammtest* [GALLAGHER und KOCH (143)] benutzt die Eigenschaft des Testikelhormons, bei jung kastrierten Hähnen die stehen gebliebene Entwicklung des Kamms wieder voll zur Entfaltung zu bringen. In gewissen Grenzen ist das Kammwachstum der Hormonzufuhr proportional.

Diese Methode wurde besonders von E. LAQUEUR und Mitarbeitern, SCHOELLER und GEHRKE, sowie BUTENANDT und Mitarbeitern ausgebaut. Als Einheit (KE) verwendet BUTENANDT die Dosis, welche je einmal an zwei aufeinanderfolgenden Tagen (in 1 ccm Sesamöl) subcutan drei Kapaunen injiziert, ein durchschnittliches Flächenwachstum des Kamms von 20% bewirkt.

2. *Der Vesiculardrüsentest* (LOEWE, MOORE (149, 155, 156) verwendet die Wirkung des männlichen Keimdrüsenhormons auf die atrophiierte Vesiculardrüse kastrierter Mäuse oder auf die noch unentwickelte Drüse infantiler Ratten. Als Einheit (RE) dient die Hormongabe, welche die atrophiierte Drüse zur Norm

zurückbildet oder die infantile zum Wachstum (Messung der Gewichtsvermehrung) anregt.

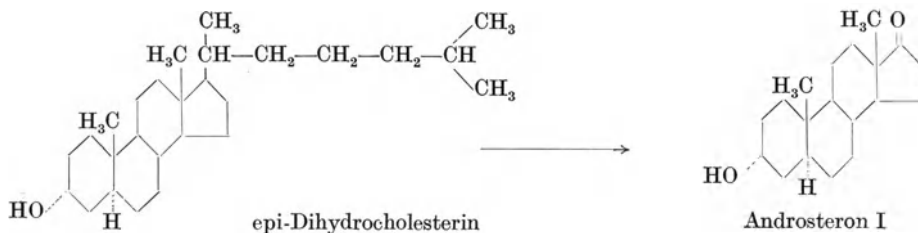
Einige der Testikelhormone sind im Kapaunentest, andere im letztgenannten Test wirksamer.

Bei kastrierten Bitterlingsmännchen vermag das männliche Sexualhormon das „Hochzeitskleid“ hervorzurufen, das sonst nur während der Laichzeit auftritt. GLASER und HAEMPEL (144) schlugen diese Wirkung als Nachweis des Hormons vor. Da aber die Reaktion nicht streng spezifisch ist, konnte sie keine Anwendung finden.

#### Androsteron.

**Eigenschaften.** Zusammensetzung  $C_{19}H_{30}O_2$ ; F.  $178^{\circ}$  (unkorr.). Es löst sich leicht in allen organischen Lösungsmitteln; in Wasser ist es sehr schwer löslich.  $[\alpha]_D^{20} = +93^{\circ}$  (in absol. Alkohol). Sein Acetat (F.  $160-161^{\circ}$ ) und sein Oxim (F.  $215-216^{\circ}$ ) zeigen ebenfalls physiologische Wirkung. Mit Chromsäure wird die Hydroxylgruppe (sek.) zur Ketogruppe oxydiert; das entstehende Diketon wird *Androstan-dion* genannt. Androsteron enthält im Kern keine Doppelbindungen. Von Digitonin wird es nicht gefällt.

**Konstitution.** In Analogie zum weiblichen Prägungsstoff Oestron, gestützt durch den Befund SCHOELLERS (165), wonach Oestron bei energischer Hydrierung ein Oktahydro-derivat mit den qualitativen Wirkungen des Androsterons bildet, erteilte BUTENANDT dem Androsteron die Formel I. Den Beweis für die Richtigkeit erbrachten RUZICKA und Mitarbeiter (160). Sie konnten ein natürliches Sterin in Androsteron überführen. Da Androsteron mit Digitonin keine schwerlösliche Additionsverbindung eingeht, liegt am C-Atom 3 epi-Konfiguration der OH-Gruppe vor (Epiverbindungen der Sterinreihe geben mit Digitonin keine schwerlöslichen Additionsverbindungen). Durch Oxydation des *epi-Cholestanol-acetats* (epi-Dihydro-cholesterin-acetats) mit Chromsäure konnte über das Semicarbazon in kleiner Menge ein mit Androsteron identisches Oxyketon  $C_{19}H_{30}O_2$  erhalten werden. Androsteron ist also als *3-epi-Oxy-ätio-allocholanon*-(17) zu bezeichnen. Der räumlichen Stellung der Hydroxyl(3)-Gruppe nach gehört es nicht der Cholesterinreihe an.



Entsprechend der angeführten Darstellung konnte Androsteron auch aus *Stigmasterin*, *Sitosterin*, *Cinchol* (136) und aus *3-Oxy-allocholansäure* (132) erhalten werden. Der letztgenannte Abbau, welcher über die beim Progesteron erwähnte *3-Oxy-bisnorcholansäure* führt, bedeutet zugleich eine Verknüpfung des Androsterons mit einer natürlichen Gallensäure, denn die Ausgangssäure kann aus *3,6-Dioxy-cholansäure* gewonnen werden.

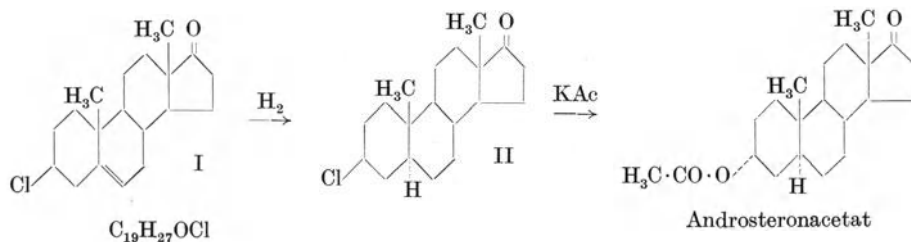
**Isolierung.** Folgendes Schema<sup>1</sup> gibt die Gewinnung aus Harn wieder.

*Männerharn* (1 KE = 200 g)  
 ↓ Angesäuert, konzentriert, mit  $\text{CHCl}_3$  extrahiert.  
*Chloroformextrakt* (1 KE ~ 150—160 mg)  
 ↓ Extraktion mit KOH → Saure Anteile (90—95%).  
*Neutralanteile* (1 KE = 9—10 mg)  
 ↓ Destillation mit Wasserdampf → Flüchtige Anteile (30—35%).  
*Nichtflüchtige Neutralanteile* (1 KE = 6 mg)  
 ↓ Alkalische Hydrolyse → Verseifbare Anteile (45%).  
*Unverseifbares I* (1 KE = 3—4 mg)  
 ↓ Saure Hydrolyse → Verseifbare Anteile (15—20%).  
*Unverseifbares II* (1 KE = 2,8—3 mg)  
 ↓ Entmischung mit Benzol/Petroläther → Benzolcharge 10 a,  $\alpha$  (12%).  
*Petrolätherphase*  
 ↓ Extraktion mit Alkohol (60%ig) → Petroläthercharge 10 a,  $\gamma$  (51%)  
*Alkoholcharge* 10 a,  $\beta$  (1 KE = 1—1,4 mg)  
 ↓ Umsatz mit  $\text{NH}_2 \cdot \text{OH}$   
*Oxim*, F. 215—221°  
 ↓ Spaltung mit verdünnter Säure  
*Androsteron*  $\text{C}_{19}\text{H}_{30}\text{O}_2$ ; F. 178°; (1 KE = 150—200  $\gamma$ ); aus 200 l Harn etwa 40 mg.

#### *Dehydroandrosteron.*

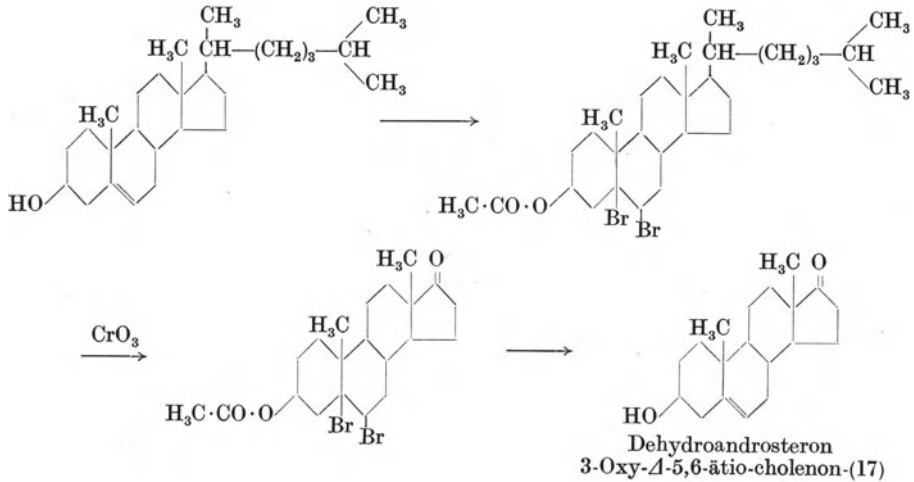
Bei der Isolierung des Androsterons aus Harn erhielt man als Nebenprodukt ein unwirksames Chlorketon der Zusammensetzung  $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{OCl}$  (F. 157°). Es besitzt eine Doppelbindung. Wird das Chlor gegen den Rest der Benzoesäure ausgetauscht und der Ester verseift, so entsteht ein physiologisch aktives Oxyketon  $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{O}_2$ , das *Dehydroandrosteron*. Es krystallisiert in zwei Formen vom F. 152 bis 153° und 140—141° (korr.). Oxim, F. 190°; Benzoat, F. 252—253°.  $[\alpha]_D = +13,5$  (in Alkohol).

Durch katalytische Hydrierung wird das ungesättigte Chlorketon  $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{OCl}$  (I) in ein Dihydrochlorketon (II) verwandelt, das bei Behandlung mit Kaliumacetat (bei 180°) Androsteron-acetat gibt. Dabei ändert sich die Konfiguration des  $\text{C}_3$ -Atoms. Dehydroandrosteron konnte auch unmittelbar aus Harn erhalten werden.



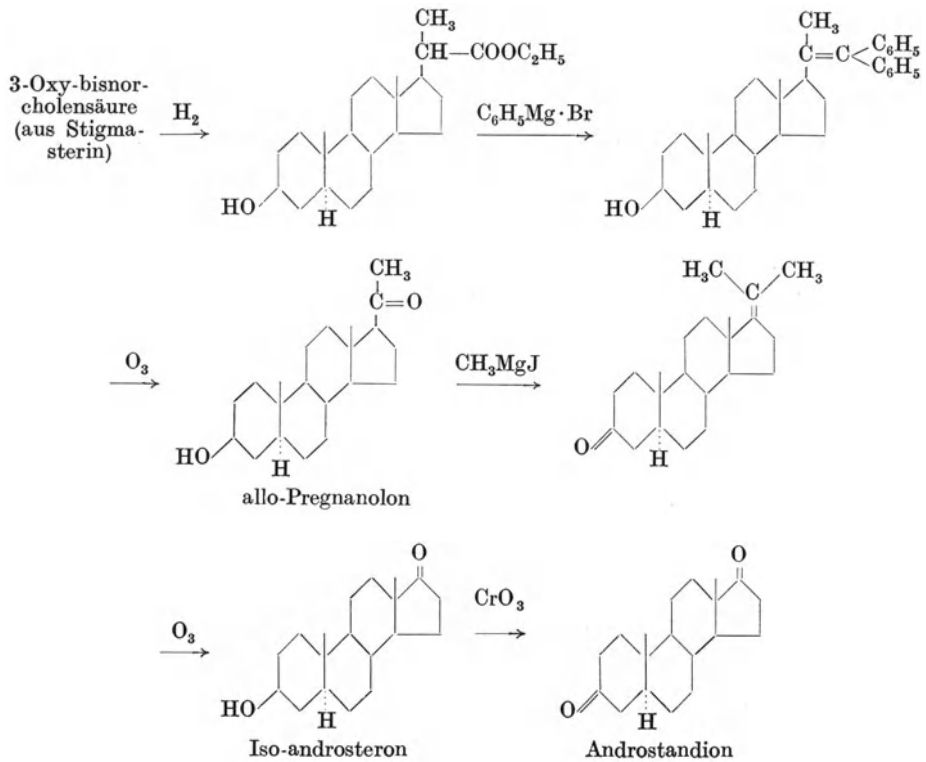
**Konstitution.** Entsprechend der Darstellung des Androsterons aus epi-Dihydro-cholesterin wurde Dehydroandrosteron aus Cholesterin gewonnen [SCHOELLER und Mitarbeiter (166)]. Da Dehydroandrosteron mit Digitonin fällbar ist, liegt die gleiche Anordnung der 3-OH-Gruppe wie im Cholesterin vor.

<sup>1</sup> BUTENANDT, A. u. K. TSCHERNING: Z. physiol. Chem. **229**, 183 (1934).



*Androstandion.*

1932 erhielt TSCHERNING (116) aus Androsteron durch Chromsäureoxydation bei gewöhnlicher Temperatur das *Androstandion*. Es kristallisiert aus verdünntem Aceton in Blättchen vom F. 132—133°. Energische CLEMMENSEN-Reduktion führt zum *Androstan*, einem Grundkohlenwasserstoff der Formel  $\text{C}_{19}\text{H}_{32}$  (F. 49—50°).



Androstandion wird durch stufenweisen Abbau des Stigmasterins erhalten (106, 111). Der Weg verläuft über zwei schon oben erwähnte Verbindungen: Oxy-bisnor-choleensäure und allo-Pregnanolon.

Wahrscheinlich ist eine von OGATA und HIRANO (158) aus Testes isolierte Substanz mit Androstandion identisch. Beide sind im Rattentest stark wirksam.

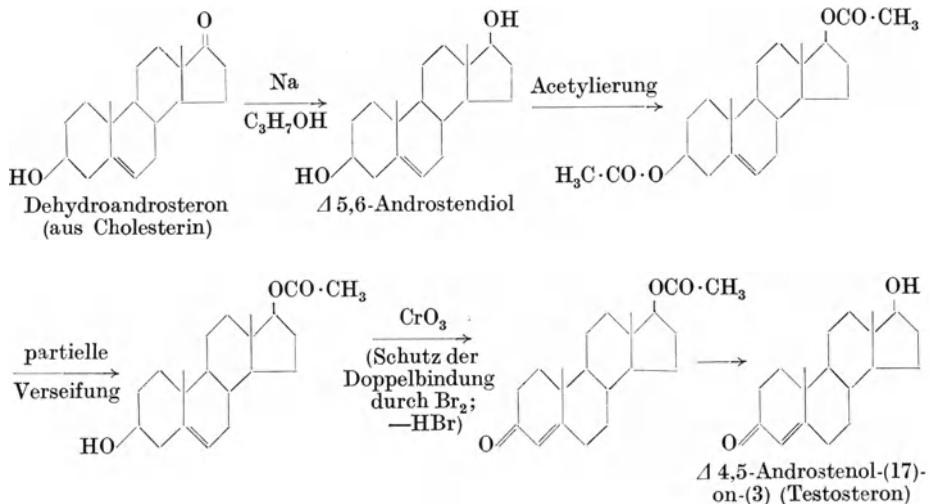
### Testosteron.

Werden gleiche Mengen „Kapauneneinheiten“ Hodenextrakt und Androsteron in ihrer Wirkung auf den Geschlechtsapparat der Ratten geprüft, dann zeigt Hodenextrakt eine größere Aktivität als das reine Hormon.

Dies legte die Vermutung nahe, daß wohl im Hoden noch ein weiterer Wirkstoff, der besonders auf die Genitalsphäre eingestellt ist, vorkommt. DAVID, DINGEMANSE, FREUD und LAQUEUR (133) konnten tatsächlich aus Stiertestes einen neuen männlichen Wirkstoff isolieren, das *Testosteron*  $C_{19}H_{28}O_2$ . Von allen natürlichen Testikelhormonen zeigt Testosteron sowohl im *Kapaunen-* wie im *Vesiculardrüsentest* die höchste Wirksamkeit. Es ist etwa 6mal wirksamer als Androsteron (Kapaunentest). Aus verd. Aceton krystallisiert es in Nadeln vom F. 151°. Oxim, F. 205°.

**Konstitution.** BUTENANDT und KUDSZUS (110) hatten im Verlaufe von Spezifitätsuntersuchungen das *Androstendion* dargestellt, welches im Vesiculardrüsentest stark wirksam war. Ferner hatte man erkannt, daß die Überführung der Carbonylgruppe des Pentanrings in eine sekundäre Alkoholgruppe von einer Aktivitätssteigerung begleitet war (Oestron  $\rightarrow$  Oestradiol; Androsteron  $\rightarrow$  Androstandiol).

Die Synthese des *Androstenolons* (109, 161) aus *Androsten-dion* mußte dann ebenfalls zu einem stärker aktiven Stoff führen. Sie wurde etwa gleichzeitig von BUTENANDT und HANISCH und von RUZICKA und WETTSTEIN fertiggestellt. *Androstenolon* war von hoher Wirkung und erwies sich mit *Testosteron* identisch.

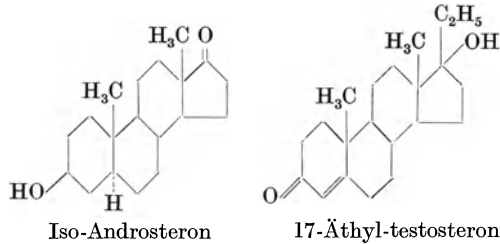


Der Wirksamkeitsgrad der Sexualhormone schwankt sehr je nach dem verwendeten Testverfahren, dem Tiermaterial, der Dosierung usw. Schon die

Zuführung in verschiedenen *Lösungsmitteln* hat oft entscheidenden Einfluß auf die Wirksamkeit. Nach MIESCHER (153) ist Testosteron in *Paraffin-* oder *Glycerinlösung* nahezu ohne Wirkung. Andere Lösungsmittel steigern wieder die Aktivität.

LAQUEUR (148) fand, daß durch Gegenwart verschiedenartiger, unbekannter Stoffe, die für sich inaktiv sind, die Testosteronwirkung beträchtlich erhöht wird. Ein solcher *Aktivator* ist im Hodenextrakt enthalten. Auch manche *Fettsäuren*, z. B. *Palmitinsäure*, wirken in diesem Sinne [(154); vgl. auch (134)].

**Spezifität der Androsterongruppe.** Der großen Zahl brunsterregender Stoffe steht die ausgeprägte Spezifität des Progesterons gegenüber. Die Androsteron-



gruppe nimmt eine Mittelstellung ein. Im Gegensatz zur Oestrongruppe wurden noch keine Substanzen mit männlichem Wirkstoffcharakter aufgefunden, welche nicht das Grundskelet des Cyclopentano-perhydrophenanthrens enthalten. Man hat bei vielen Derivaten der Androsteron-

gruppe den Einfluß von Konstitution und Konfiguration auf die Aktivität studiert. Manche Abänderungen des Moleküls steigerten die Wirksamkeit bezüglich Kamm- und Vesikulardrüsenwachstum in unterschiedlicher Weise,

andere wieder führten zu *bisexuellen* Wirkstoffen oder auch zu gänzlich unwirksamen Verbindungen.

Tabelle 3.

Name	KE	RE
Iso-Androsteron . . . . .	1400 $\gamma$	4000 $\gamma$
Androstanol-(17)-on(3) . . . . .	50 $\gamma$	100 $\gamma$
Androstandiol . . . . .	50 $\gamma$	300 $\gamma$
Iso-Androstandiol . . . . .	1200 $\gamma$	1300 $\gamma$
$\Delta$ 4,5-Androstendion . . . . .	200 $\gamma$	500 $\gamma$
17-Äthyl-testosteron . . . . .	>150 $\gamma$	

Wie *Oestronbenzoat*, *Oestriolacetat*, *Oestradiolbenzoat* u. a. üben auch die *Ester* der männlichen Sexualhormone vielfach eine gesteigerte oder protrahierte Wirkung

aus. Im Rattentest beträgt z. B. die Wirksamkeit des *Testosteron-Formiats* und *-Acetats* das 3—4fache, des *Propionats* bis *Valerianats* das 12—17fache der Wirkung des Testosterons. Dagegen zeigen *Palmitat* und *Stearat* eine Abschwächung der Aktivität (162).

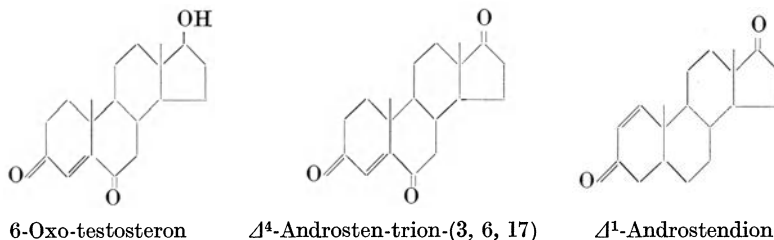
Tabelle 3 enthält einige künstlich dargestellte Vertreter der Androsterongruppe mit der Angabe ihrer Wirksamkeit.

**Bisexuelle Prägungstoffe.** Mehrere männliche Prägungstoffe, die beim kastrierten weiblichen Tier unwirksam sind, üben bei infantilen Tieren die *Wirkung des Follikelhormons* aus (Testosteron, Dehydro-androsteron, Androstendion, Iso-androstandiol usw.). Wahrscheinlich findet hierbei in den Ovarien eine Umwandlung in oestrogene Wirkstoffe statt.

Daneben wurden aber auch einige Verbindungen erhalten, die Follikel- und Testikelhormonwirkung (wirksam beim kastrierten weiblichen und beim kastrierten männlichen Tier) vereint zeigen.  $\Delta^5$ -Androstendiol [aus Dehydroandrosteron (168)] ist im *Kapaunentest* schwach wirksam, dagegen stark im ALLEN-DOISY-Test (an der kastrierten Maus mit  $4 \times 150 \gamma$ ) und im *Vaginalöffnungstest* an der infantilen Ratte (mit anschließender Brunst). Auch *17-Methylandrostendiol* ist ein bisexueller Wirkstoff.



Es gelang auch, durch relativ geringe Veränderungen am Molekül eine Umkehr der Wirkung zu erzielen. Die Einführung einer Doppelbindung im Androstandion in 1,2-Stellung macht dieses zu einem im ALLEN-DOISY-Test positiven Wirkstoff (108). Eine Oxo-Gruppe in 6-Stellung des Testosterons und in 6-Stellung des  $\Delta^4$ -Androstendions hat den nämlichen umkehrenden Effekt (112).



## 7. Hormon der Bauchspeicheldrüse.

### *Insulin.*

**Zusammensetzung.** Nahezu 90% der durch Hydrolyse des kristallisierten Insulins gewonnenen Spaltprodukte konnten gefaßt und identifiziert werden. Es handelt sich ausschließlich um Aminosäuren. Den Hauptanteil bilden Leucin und Glutaminsäure. Nachfolgende Tabelle zeigt die bisher aus Insulin erhaltenen Aminosäuren [nach JENSEN und WINTERSTEINER (185)].

Tabelle 1.

Aminosäure	Gehalt in %	Bestimmungsmethode
Tyrosin . . . . .	12	FOLIN-LOONEY, colorimetrisch
Cystin . . . . .	12	FOLIN, colorimetrisch oder aus S-Gehalt berechnet
Glutaminsäure . .	21	Nach VAN SLYKE berechnet
Arginin . . . . .	3	Nach VAN SLYKE berechnet
Histidin . . . . .	8	Nach VAN SLYKE berechnet
Lysin . . . . .	2	Nach VAN SLYKE berechnet
Leucin . . . . .	30	Isoliert
Prolin . . . . .	—	Als Goldsalz des Betains isoliert (183)
Phenylalanin . .	—	Als Phenylhydantoin isoliert (183)

Die Zusammensetzung des Insulins wird durch die Bruttoformel  $(C_{45}H_{69}O_{14}N_{11}S \cdot 3H_2O)_x$  am besten wiedergegeben. Der Schwefelgehalt, der hauptsächlich dem Cystin zuzuordnen ist, schwankt je nach dem verwendeten Ausgangsmaterial in kleinen Grenzen. Er beträgt für Insulin aus Rinderpankreas 3,31%. 33—47% davon sind labil gebunden. Der N-Gehalt des kristallisierten Insulins wird zu 15,5—15,68% bestimmt; davon entfallen 11,4—12,2% auf Aminostickstoff.

Drehkristallaufnahmen von Insulinkristallen ergaben einen rhomboedrischen Elementarkörper [CROWFOOT (175)]. Bei der Annahme, daß der Elementarkörper durch ein Molekül gebildet wird, ergibt sich unter Zuhilfenahme der Dichte ( $d = 1,315$ ) das Molekulargewicht zu  $39300 \pm 800$ , nach Abzug des Krystallwassers zu 37200. Messungen<sup>1</sup> THE SVEDBERG's deuten auf eine Teilchengröße von 35000—36000 hin. Diese ist aber wahrscheinlich nicht mit dem Molekulargewicht identisch, sondern ein Vielfaches davon. Nimmt man wenigstens zwei

<sup>1</sup> Die Messungen wurden in der Nähe des isoelektrischen Punktes ausgeführt.

Moleküle im Teilchen an, dann gelangt man zu einem Molekulargewicht von etwa 18000. FREUDENBERG fand 20000, berechnet aus der Ammoniakabspaltung mit  $n/30$  Lauge und aus dem Verhalten gegen Benzopersäure.

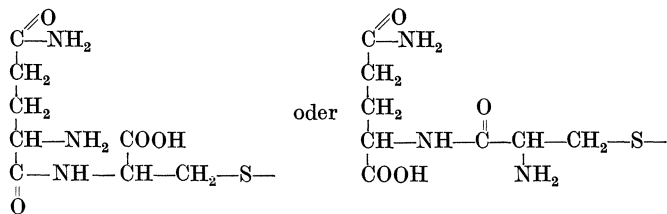
Krystallisierte Insulinpräparate zeigen stets einen gewissen Prozentsatz an Asche, der auf einem Zinkgehalt (etwa 1,68%) beruht. Nach SCOTT (190) ist die Anwesenheit von Zink eine wesentliche Bedingung für die Krystallisation des Insulins. Pankreas ist zinkhaltig (Rinderpankreas: 14—33 mg Zink/kg). Mittels Elektrodialyse erhielten SCOTT und FISHER (191) Präparate, die einen Aschegehalt von 0,01—0,03% aufwiesen. Sie krystallisierten nicht unter den üblichen Bedingungen. Erst durch Zusatz von Zinksalz konnten sie zur Krystallisation gebracht werden. Zur Erzielung von Insulinmetallkomplexen krystallisierte man das aschearme Insulin unter Zusatz verschiedener Metallsalze (Zn, Cd, Ni, Co) um. Die erhaltenen Substanzen zeigten ziemlich konstanten Metallgehalt (Salzbildung?). Für die Bindung Metall-Insulin sind vielleicht freie Carboxylgruppen oder auch freie Aminogruppen verantwortlich.

**Eigenschaften und chemisches Verhalten.** Die Darstellung des krystallinen Insulins ist auf verschiedenen Wegen möglich. Die Verfahren gehen alle darauf hinaus, den isoelektrischen Punkt reiner Insulinlösungen möglichst genau einzustellen, um durch die Fällung eine völlige Trennung von Ballaststoffen zu erzielen. Ein neueres Verfahren, das mit Phosphatpufferlösungen arbeitet, stammt von SCOTT (190).

Das krystallisierte Hormon (F. 233<sup>o</sup>) besitzt eine Wirksamkeit von 25 internationalen Einheiten pro Milligramm. Häufiges Umkrystallisieren führt zu keiner weiteren Aktivitätserhöhung.

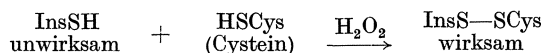
Die Biuret-, Millon- und Ninhydrinprobe sind positiv, die eigentlichen Eiweißreaktionen negativ. Der isoelektrische Punkt liegt bei  $p_H = 5,3—5,4$ .  $[\alpha]_D = -19^o$  ( $n/6$  in Eisessig),  $10\%ig = -26^o$ . Zwischen 2250 und 3000 Å beobachtet man Ultraviolettabsorption. Diese ist auch noch bei Insulin, das durch Lauge oder Säure inaktiviert wurde, vorhanden.

Zahlreiche Untersuchungen beschäftigen sich damit, eine charakteristische Komponente, an welche die blutzuckersenkende Wirkung geknüpft ist, zu fassen. Bis jetzt war die Isolierung einer solchen nicht möglich. Es ist nicht gelungen, die Aktivität mit Sicherheit an einer Stelle des Moleküls zu lokalisieren (184). Inaktivierung wird meist von einer Änderung des Cystin- und des N-Gehaltes begleitet. Nach JENSEN, WINTERSTEINER und Mitarbeitern sind schwefelhaltige Gruppen Träger der biologischen Wirkung. Vielleicht liegt eine aus *Cystin* und *Glutaminsäure* gebildete wirksame Gruppe (Cystin-peptid) etwa folgender Anordnung vor:



FREUDENBERG und WEGMANN (176, 177) stellten fest, daß die Inaktivierung schon nach Abspaltung von  $1/6$  des „sodalabilen“ Schwefels ( $1/10—1/16$  des Gesamt-S)

als  $\text{H}_2\text{S}$  vollständig ist. Verlust der Wirksamkeit tritt auch ein, wenn Sulfhydrylverbindungen (Cystein, SH-Glutathion, Thioglykolsäure, Thiomilchsäure, Schwefelwasserstoff, Leukomethylenblau) Sulfit, Cyanid und Reduktionsmittel, wie Ascorbinsäure und Hydrochinon, ferner  $\text{H}_2\text{S}_4$  auf das Hormon einwirken. Mit Hydropersulfid entsteht ein Produkt, das sehr toxische Eigenschaft besitzt. Das bei der Hydrierung des Insulins (InsS-SR) mittels  $\text{H}_2\text{S}$  oder den angeführten Sulfhydrylverbindungen wahrscheinlich abgespaltene Bruchstück (HSR) scheint nicht mit Cystein identisch zu sein, sondern einen hochmolekularen Körper darzustellen. FREUDENBERG und WEGMANN (177) fanden, daß ein derartig inaktiviertes Insulin durch  $\text{H}_2\text{O}_2$  und Cystein oder auch SH-Glutathion teilweise wieder reaktiviert werden kann. Die Deutung des Vorgangs ist folgendermaßen möglich:



Ist die während der reduzierenden Inaktivierung abgespaltene Gruppe HSR nicht mit Cystein identisch, dann würde die Substanz InsS-S-Cys gewissermaßen eine „synthetische“ Insulinverbindung darstellen. Die Reaktivierung wird erst durch Anwendung eines großen Überschusses an Sulfhydrylverbindungen (Cystein, bzw. Glutathion) möglich. Bei der geringen Zahl der im Hydrierungsgemisch vorhandenen SH-Gruppen ist die Wahrscheinlichkeit, daß deren zwei wieder zu einer Disulfidbindung zusammentreten, sehr gering. Es kommt noch hinzu, daß ein gewisser Anteil der SH-Gruppen durch  $\text{H}_2\text{O}_2$  zu  $-\text{SO}_3\text{H}$  usw. oxydiert wird und damit für die Wiedervereinigung mit dem Bruchstück InsSH ausscheidet. Sind andererseits viele Cysteinmoleküle zugegen, so wird häufiger ein Umsatz mit dem Spaltstück InsSH erfolgen.

Durch alkalische Hydrolyse (n/30-NaOH, 40°, 2—3 Stunden) zerstörtes Insulin kann ebenfalls mit  $\text{H}_2\text{O}_2$  und Cystein teilweise wieder aktiviert werden, ebenso Insulin, dessen Wirkung durch Bestrahlung vernichtet wurde.

Hydriertes Insulin gibt mit Nitroprussidnatrium, sowie mit Dimethylparaphenylendiamin die Reaktion eines Thiols. Wie STERN und WHITE (191a) fanden, führt Thioglykolsäure bei  $\text{p}_\text{H} = 2$  das Insulin in die reduzierte Form über; anschließend wird diese dann denaturiert. Metallverbindungen, wie CuO und Phenylquecksilberhydroxyd reagieren nicht mit Insulin (189). Im nativen und völlig aktiven Insulin sind keine Sulfhydrylgruppen vorhanden, da sonst wohl Mercaptidbildung eintreten würde. Auch sonst konnten nie Anzeichen für die Anwesenheit von SH-Gruppen beobachtet werden.

Neben der Disulfidbindung kommt wahrscheinlich den freien Aminogruppen des Moleküls Bedeutung zu. Alkalibehandlung führt zur Abspaltung von  $\text{NH}_3$  und  $\text{H}_2\text{S}$  und hat irreversible Inaktivierung zur Folge. JENSEN und EVANS (183) setzten Phenylisocyanat mit Insulin um und erhielten dabei ein Reaktionsprodukt mit nur 5% der früheren Aktivität. Die nach VAN SLYKE zu bestimmenden Aminogruppen sind fast völlig verschwunden. Wird nunmehr das Produkt einer Alkalibehandlung unterworfen, dann erfolgt kaum noch  $\text{NH}_3$ -Abspaltung. GAUNT und WORMALL (178) zeigten, daß bei Einhaltung bestimmter Arbeitsbedingungen Phenyl- und p-Bromphenylisocyanat mit der Oxygruppe des Tyrosins, den Säureamidgruppen des Asparagins und Glutamins, sowie der Imidazolgruppe des Histidins nicht reagieren. Auch SS-Bindungen werden nicht angegriffen, dagegen freie Aminogruppen, SH-Gruppen, der Guanidinrest (Arginin)

und die Pyrrolidingruppierung. Doch scheinen die beiden letzten Möglichkeiten für die Inaktivierung des Insulins kaum von Wichtigkeit zu sein. Die Umsetzung des Phenylisocyanats vollzieht sich schon unter sehr milden Bedingungen (bei  $p_H = 7-8$  und  $5-8^0$  (182)]. Es scheint also, daß die Intaktheit der freien Aminogruppen für die biologische Wirkung des Insulins von Bedeutung ist.

Für therapeutische Zwecke ist der Umstand wichtig, daß Zusatz gewisser Protamine (Clupein, Salmin) zu Insulin eine Verlängerung seiner Wirkung bedingt (180, 186). Große Dosen *Insulin-Protamin* rufen keine hypoglykämischen Erscheinungen hervor. Eine protrahierte Wirkung beobachtet man auch bei Zufuhr von *Insulintannat* (179). In beiden Fällen wird durch die Komponente eine Verlängerung der Wirkung erzielt.

Von Wichtigkeit sind auch die Versuche, *peroral* wirksame Insulinpräparate herzustellen. Über die *percutane* Anwendung des Insulins berichten HERMANN und KASSOWITZ (181).

Es seien noch kurz die *Glucokinine* erwähnt. Man versteht darunter Stoffe pflanzlicher und tierischer Herkunft, welche insulinähnliche Wirkungen zeigen. Literaturzusammenstellungen darüber finden sich bei LABBÉ (187) und bei BRAUN und REES (173).

#### *Weitere Wirkstoffe der Bauchspeicheldrüse.*

Eine dem Insulin entgegengesetzte Wirkung soll das *Glucagon* [BÜRGER (174)] besitzen. In seinen Eigenschaften ähnelt es sehr dem Insulin. *Sekretin* und *Kallikrein* sind bei den Wirkstoffen des Dünndarms angeführt. SANTENOISE und Mitarbeiter (188) isolierten aus der Bauchspeicheldrüse das *Vagotonin*, das vor allem auf die parasymphatischen Zentren wirkt. Es besitzt auch hypoglykämische Wirkung. Aus dem wäßrigen alkoholischen Extrakt kann durch Behandlung mit Chloroform der größte Teil des Insulins abgetrennt werden. Weitere Reinigung erfolgt durch Dialyse, fraktionierte Fällung mit Lithiumchlorid und Überführung in das Pikrat. Vagotonin gibt die typischen Eiweißreaktionen. Eine dem Thyroxin entgegengesetzte Wirkung entfaltet die Pankreassubstanz *Retardin*, welche von BALO isoliert worden ist.

### 8. Wirkstoffe der Thymusdrüse.

Bei der Thymusdrüse liegen die Verhältnisse noch völlig ungeklärt. Es ist noch nicht einmal sicher erwiesen, ob dieser Drüse überhaupt lebenswichtige Bedeutung zukommt. Vielleicht bestehen Beziehungen zu Wachstum und Entwicklung, da diese von Extrakten der Thymusdrüse günstig beeinflusst werden. Entfernung der Thymusdrüse hat bei jungen Hunden Wachstumshemmung, Verfettung und Veränderung des Knochenbaues zur Folge. EINHORN und ROWNTREE (192) stellten fest, daß Thymektomie bei aufeinanderfolgenden Generationen von Ratten zu einer deutlichen Verlangsamung des Wachstums in der zweiten und dritten Generation führt. Injektion kleiner Mengen Drüsenextrakt bewirkt wieder normales Wachstum der jungen Tiere. Nach ROWNTREE und Mitarbeitern (193) werden Auszüge durch Behandlung von Thymusdrüsen 2—6 Wochen alter Kälber mit heißer, 0,5%iger HCl bereitet. Sie sind bei  $p_H = 5$  beständig. Über die chemische Natur des in seiner Existenz noch nicht völlig gesicherten Faktors ist nichts bekannt.

### 9. Wirkstoffe der Leber.

Der die perniziöse Anämie beeinflussende, aus Leber isolierbare *Perniciosaschutzstoff*, wurde bereits beim Vitamin B<sub>2</sub>-Komplex (S. 194) erwähnt. Es ist noch unbestimmt, ob er als Ferment, Hormon oder als Vitamin anzusprechen ist. Über seine Chemie ist nichts bekannt.

Es sind noch verschiedene Wirkungen, welche von Leberextrakten ausgeübt werden, beschrieben worden. Eindeutige Angaben liegen nicht vor. Japanische Autoren (SATO und Mitarbeiter) haben einen Wirkstoff, *Yakriton*, isoliert, der als entgiftender Faktor wirken soll.

### 10. Wirkstoffe des Dünndarms.

**Secretin.** 1902 stellten BAYLISS und STARLING (195) aus Dünndarmschleimhaut einen Wirkstoff dar, der bei parenteraler Zufuhr eine starke Pankreassekretion anregt. Es gelang durch Elektrodialyse vorgereinigter Präparate, unter bestimmten Bedingungen Secretin in Form des Pikrolonats kristallisiert zu erhalten. Reinstes Secretin enthält 250 Einheiten pro Milligramm. Präparate mit Secretinwirkung wurden auch aus verschiedenen anderen Organen, wie Gehirn, Leber, Milz, Niere gewonnen.

Secretin enthält 0,68% Schwefel. Es hat ausgeprägt basischen Charakter. Sein Molekulargewicht beträgt ungefähr 5000.

Acetylierung, Benzoylierung und Methylierung führen zur irreversiblen Zerstörung der Aktivität. NaNO<sub>2</sub>/Eisessig vernichtet 70% der Wirksamkeit; diese ist demnach wohl nicht an die Gegenwart freier Aminogruppen gebunden. 6,92% des Gesamt-N liegen als Aminostickstoff vor. H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> inaktiviert bei 10- bis 15stündiger Einwirkung fast vollständig; die Ninhydrinreaktion ist danach positiv. Phenylhydrazin und Hydroxylamin sind ohne Einfluß. Die Wirksamkeit ist also auch nicht von CO-Gruppen abhängig. Katalytische Hydrierung führt zu keinem Verlust der Aktivität, dagegen Alkalibehandlung. Säuren gegenüber verhält es sich stabiler. Ultraviolettbestrahlung inaktiviert ebenfalls. Nach der Bestrahlung sind 97% des Gesamt-N als Ammoniak abdestillierbar. An Aminosäuren wurden nachgewiesen: Arginin, Histidin, Lysin, dagegen kein Tyrosin, Tryptophan, Cystein (194).

Unreine Secretinpräparate zeigen blutdrucksenkende und blutzuckersenkende Wirkung, sowie eine Wirkung auf die Sekretion der Gallenblase. Für letztere wird ein als *Cholecystokinin* bezeichneter Wirkstoff verantwortlich gemacht.

*Villikinin.* Die Bewegung der Darmzotten unterliegt der hormonalen Steuerung durch das *Villikinin*. Im Gegensatz zum Secretin und Cholecystokinin ist es ein niedermolekularer Körper, der von Kochsalz nicht ausgesalzen und durch Trichloressigsäure nicht gefällt wird (198). Pepsin und Trypsin bewirken keine Inaktivierung. Villikinin wandert durch eine Pergamentmembran.

Es besteht keine Identität mit Histamin, Cholin oder Adenosin. Durch Histaminaseeinwirkung erfährt die Aktivität keine Verminderung oder Zerstörung. Auch Formaldehyd ist ohne Einfluß. Villikininextrakte werden mit 0,4%iger HCl erhalten (200). Verwendung finden neutralisierte Auszüge. Sie bewirken bei Hunden eine Steigerung der Zottenkontraktion.

*Enterogastron.* Dieser aus Dünndarmschleimhaut isolierbare Faktor wirkt hemmend auf die Magensaftsekretion und die Magenmotilität. Zur Darstellung

(199) wird zerkleinerte Schleimhaut mit in wenig Aceton gelöster Pikrinsäure verrieben, etwas salzsaurer Alkohol zugegeben und dann einige Zeit stehen gelassen. Das Filtrat wird eingengt, mit Aceton gefällt, der Niederschlag abzentrifugiert und mit Aceton pikrinsäurefrei gewaschen.

### 11. Kreislaufwirksame Stoffe.

Es sind zahlreiche auf den Blutdruck wirkende Stoffe beschrieben worden. Die strenge Hormondefinition kann auf sie nicht ausgedehnt werden.

Hierher gehören die *Herzhormone* von HABERLANDT, Cholin-Acetylcholin, zur Adenylsäuregruppe gehörige Stoffe, Histamin, die blutdrucksteigernde Substanz der Niere (RENIN), das Angioxyl (GLEY und Mitarbeiter), die Substanz P von EULER und GADDUM (196, 197) und andere.

1926 isolierten KRAUT und FREY aus Harn einen kreislaufwirksamen Faktor, Kallikrein [Padutin (201)]. Er wird in der Bauchspeicheldrüse erzeugt. Blut oder Serum enthält einen Stoff, welcher Padutin inaktiviert. Durch Papainwirkung wird der Inaktivator zerstört. Padutin ist thermolabil; durch Cellophan ist es dialysierbar.

### III. Pflanzliche Wuchsstoffe.

(Phytohormone).

Die biologisch-chemische Forschung hat zeigen können, wieweit und tiefgreifend die Lebensvorgänge des Tierkörpers von einer Vielzahl an Wirkstoffen beherrscht werden. In jüngster Zeit sind solche „Biokatalysatoren“ auch in der höheren und niederen Pflanze erkannt und nachgewiesen worden. In mannigfacher Weise wirken sie fördernd und steuernd auf Wachstum und Entwicklung ein. F. A. F. C. WENT und F. KÖGL, erfolgreiche Bearbeiter dieses Gebietes, haben für diese pflanzlichen Wuchsstoffe den Begriff „*Phytohormon*“ geprägt. Es wurden viele Substanzen gefunden, die das Wachstum der Pflanze günstig beeinflussen. Von einem Phytohormon kann man aber im Sinne der WENT-KÖGLschen Definition nur dann sprechen, wenn sich der pflanzliche Organismus des betreffenden Stoffes zur Erzielung einer bestimmten physiologischen Wirkung *selbst* und in kleinster Menge bedient.

Das Wachstum der Pflanzenzelle verläuft, rein schematisch gesehen, in drei Abschnitten:

*Zellteilung, Plasmawuchs und Zellstreckung.*

Die beiden ersten werden von den Faktoren der *Biosgruppe* beeinflusst und gesteuert. Die Phytohormone der Zellstreckung bezeichnet man jetzt allgemein als *Auxine*, bzw. *Heteroauxine*.

Die chemische Durchforschung dieses Gebietes ist durch die geringen Konzentrationen, in welchen die Wuchsstoffe vorliegen, außerordentlich erschwert. In glänzenden Arbeiten gelangen KÖGL und Mitarbeitern die Reindarstellung und Konstitutionsermittlung mehrerer Vertreter der Auxingruppe. Die Bearbeitung der Biosfaktoren wird von verschiedenen Arbeitskreisen durchgeführt.

Phytohormone der Zellstreckung.

*Auxin- und Heteroauxingruppe.*

**Allgemeines.** Die ersten Beobachtungen über das Vorkommen wachstumsfördernder Stoffe in Pflanzen verdanken wir BOYSEN-JENSEN (3) und PAAL (56). Als geeignetes Untersuchungsobjekt erwies sich die Haferkoleoptile. In ihr

werden alle Zellteilungen in einem sehr frühen Stadium beendet. Das anschließende Längenwachstum beruht auf Zellstreckung.

Nach Entfernung der Koleoptilenspitze stockt während einiger Stunden das Wachstum. Wird die Koleoptilenspitze wieder aufgesetzt, wobei man sie durch die Spitze eines anderen Keimlinges ersetzen kann (69), geht das Wachstum weiter. Wird die Spitze etwa seitlich aufgesetzt, so zeigt der darunter befindliche Zellbereich stärkeres Wachstum; die Koleoptile krümmt sich.

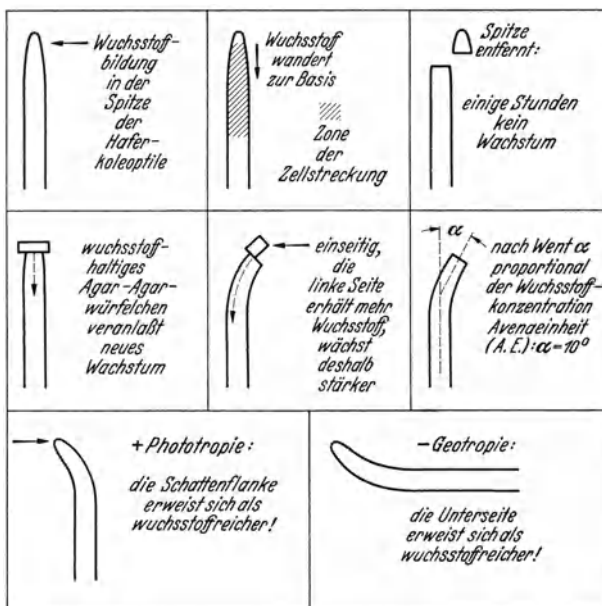
Nach diesen Beobachtungen muß in der Keimlingsspitze ein Stoff zu gegen sein, ohne den kein Wachstum (Zellstreckung) erfolgt. Er wird in der Spitze gebildet und wandert dann abwärts, um unterwegs seine spezifische Wirkung zu entfalten.

F. W. WENT stellte fest, daß beim Verbringen von Koleoptilenspitzen auf Agar-Agar-Blöckchen das wirksame Prinzip in den Agar diffundiert, denn diese Agarwürfel bewirken bei dekapitierenen Koleoptilen erneutes Wachstum (Schema 1<sup>1</sup>).

**Bestimmung.** Nach WENT ist innerhalb gewisser Grenzen das Wachstum der Konzentration des Wuchsstoffes proportional. Führt man einer spitzenlosen Haferkoleoptile wuchsstoffhaltiges Material einseitig zu (Schema 1), dann kann aus dem Krümmungswinkel auf den Gehalt an wirksamer Substanz geschlossen werden. Darauf aufbauend hat F. W. WENT (68) eine quantitative Bestimmungsmethode ausgearbeitet, die als Test die Größe der Krümmung spitzenloser Haferkoleoptilen unter dem Einfluß wuchsstoffhaltigen Materials wertet. Unter Einhaltung bestimmter Bedingungen (34) und bei Verwendung einer genügenden Zahl Testpflanzen wird eine ausreichende Genauigkeit erzielt.

Eine *Avena-Einheit* (AE) ist die Wuchsstoffmenge, welche bei den festgelegten Bedingungen an der spitzenlosen Haferkoleoptile eine Krümmung von  $10^0$  innerhalb zweier Stunden bewirkt [vgl. auch (36)]. Damit war eine Handhabe zum Nachweis und zur Isolierung wirksamer Stoffe der Zellstreckung gegeben.

**Verbreitung.** Stoffe, die in der WENTschen Testmethode positive Reaktion zeigen, sind im verschiedenartigsten Material zugegen. Viel Wuchsstoff enthalten Maisöl (67) und gewisse Malzsorten (31). Nachgewiesen wurde er in manchen Pilzen [z. B. *Rhizopus* (53, 61), Hefe (54), Bakterien (4) und Meeresalgen; ferner



Schema 1.

<sup>1</sup> Entnommen aus F. KÖGL: Über Wuchsstoffe der Auxin- und der Biosgruppe. Ber. dtsh. chem. Ges. A 68, 17 (1935).

in Hülsenfrüchten, wie Erbsen, Bohnen, Linsen, in Hafer-, Weizen- und Roggenmehl, Tomaten, Citronen, Apfelsinen und Pflanzenölen (51). Auch in tierischen Geweben wurden Stoffe festgestellt, welche die Eigenschaften pflanzlicher Wachstumsstoffe haben. KÖGL und Mitarbeiter (37) sowie MASCHMANN und LAIBACH (51) fanden in Carcinomen einen höheren Gehalt als in anderen Geweben. Nach FISCHER (37) haben aber weder Auxin a noch b einen wachstumsfördernden Einfluß auf Gewebekulturen, so daß die naheliegende Vermutung einer Beziehung zwischen dem Wachstum von Krebszellen und dem wirksamen Prinzip des Avenatests wohl unbegründet sein dürfte.

**Isolierung des Auxins a.** Die Gewinnung des Wachstumsstoffes aus Hafer- oder Maiskoleoptilen wäre wohl kaum jemals möglich gewesen, da hier zu minimale Konzentrationen vorliegen. Es wurde von KÖGL eine weit ergiebigere Quelle gefunden, nämlich Harn (32, 34). Doch war immerhin noch eine 40000fache Anreicherung zu leisten.

Ein Harnkonzentrat wurde mit Äther ausgezogen, dessen Bicarbonatfraktion angesäuert und erneut mit Äther extrahiert. Nach dem Eindampfen zur Trockne konnte durch mehrmalige Behandlung des Rückstands mit Petroläther und Ligroin unwirksames Begleitmaterial entfernt werden. Der zurückbleibende Syrup wurde in 60%igem Äthanol gelöst, und mehrmals mit Benzol ausgeschüttelt. Das Auxin ging dabei in die Benzolphase. Hieraus extrahierte man mit Wasser und mit 50%igem Methanol den Wuchsstoff; nach Vereinigung der Auszüge wurden diese ausgeäthert und der Ätherextrakt zur Trockne verdampft. Fraktionierte Bleisalzfraktionierung der alkoholischen Lösung des Rückstandes führte zu einer aktiven Fraktion, die in der üblichen Weise weiter aufgearbeitet wurde. Durch eine Fällung des in Alkohol gelösten wirksamen Rückstandes der Bleisalzfraktionierung mit Calciumacetat bei neutraler und alkalischer (n-KOH) Reaktion erzielte man eine weitere Auftrennung. Das Filtrat, das den Wirkstoff enthielt, wurde angesäuert und ausgeäthert. Nach Veresterung des so erhaltenen aktiven Anteils mit methylalkoholischer Salzsäure und Destillation des Neutralproduktes im Hochvakuum konnten 2 aktive Krystallisate isoliert werden: eine Säure  $C_{18}H_{32}O_5$  vom F.  $196^{\circ}$  und eine neutrale Substanz  $C_{18}H_{30}O_4$  vom F.  $173^{\circ}$ . 1 mg der Säure enthielt 50 Millionen AE. Die Titration ließ die Verbindung  $C_{18}H_{30}O_4$  als das Lacton einer einbasischen Säure erkennen. Als Äquivalentgewicht wurde für das Lacton 323 gefunden.

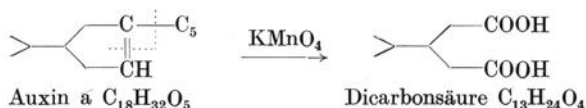
**Eigenschaften.** *Auxin a*, so wurde die Säure bezeichnet, bildet Krystalle, welche löslich sind in Alkohol und Aceton, schwerer löslich in Äther und Wasser (1%), unlöslich in Ligroin und Petroläther. Es ist optisch aktiv; in Lösung wird Mutarotation beobachtet. Das gleiche gilt für das Auxin a-Lacton, das aus Auxin a durch Kochen mit methylalkoholischer Salzsäure erhalten werden kann. Die Endwerte der Mutarotation sind gleich. Da die Einstellung schon in kurzer Zeit erfolgt, liegt nach HAWORTH (23) wahrscheinlich ein  $\delta$ -Lacton vor (Gleichgewicht Säure-Lacton nach Beendigung der Mutation).

**Konstitution.** Auxin a ist eine einbasische Säure. Mol- und Äquivalentgewicht sind gleich. KÖGL stellte den Methyl- und den p-Phenylphenacyl-ester dar (30). Neben der Carboxylgruppe wurden drei Hydroxyle durch ein Tri-m-dinitrobenzoat festgelegt. Da die Veresterung leicht gelang, war die Anwesenheit tertiärer Hydroxylgruppen unwahrscheinlich. Die Gelbfärbung, die Auxin a mit Tetranitromethan gibt, weist auf die Gegenwart von Doppelbindungen hin. Nach der katalytischen Hydrierung (Aufnahme eines Mols Wasserstoffs) wird



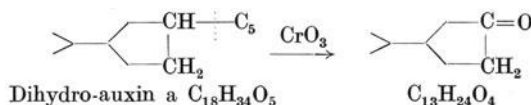
mit Tetranitromethan keine Färbung mehr erhalten. Das Dihydro-auxin a  $C_{18}H_{34}O_5$  ist um 2 Wasserstoffatome ärmer als die entsprechende Trioxyfettsäure. Demnach muß im Molekül ein alicyclischer Ring vorliegen. Aus dem Auxin a-Lacton wird entsprechend das Dihydro-lacton  $C_{18}H_{32}O_4$  erhalten. Nach den oben angeführten Befunden ist Auxin a eine *einfach ungesättigte, monocyclische Trioxy-carbonsäure*.

*Abbau mit Permanganat* (28). Der Angriff des Oxydationsmittels setzt an der Doppelbindung ein, denn Dihydro-auxin ist stabil. Es entsteht eine Dicarbonsäure  $C_{13}H_{24}O_4$  (F. 129°). Sie ist optisch aktiv und frei von Hydroxylgruppen.

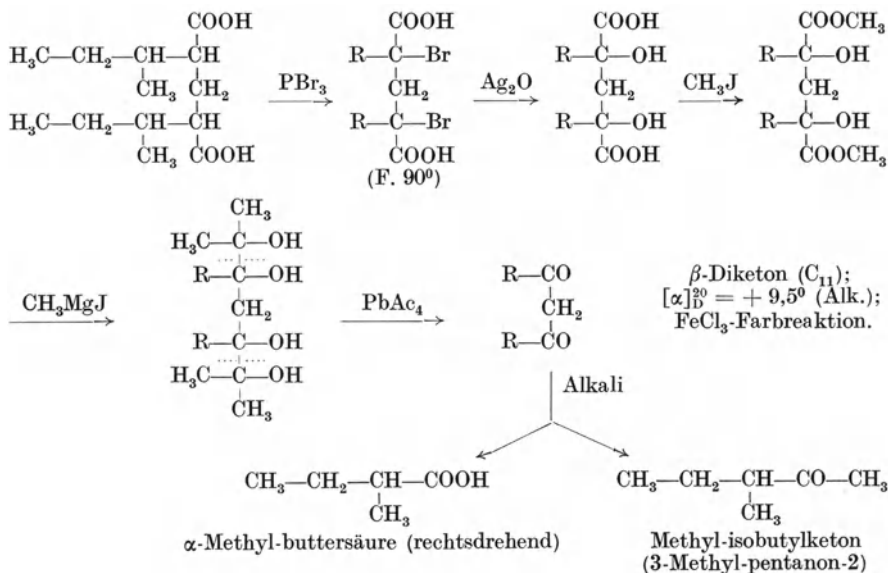


Beim Erhitzen der Dicarbonsäure mit Essigsäureanhydrid wird wie bei der Bernsteinsäure und Glutarsäure ein Anhydrid gebildet (BLANCHEsche Reaktion), das mit Wasser wieder die Säure gibt. Es war wahrscheinlich, daß die Dicarbonsäure das Derivat einer Glutarsäure darstellte. Die Zahl der möglichen isomeren Glutarsäuren der Zusammensetzung  $C_{13}H_{24}O_4$  beträgt ungefähr 1200!

*Oxydativer Abbau des Dihydro-auxins mit Chromsäure*. Hierbei wird ein Keton  $C_{13}H_{24}O$  (Ringketon) gewonnen. Vergleicht man damit die Formel der Dicarbonsäure  $C_{13}H_{24}O_4$ , so ergibt sich, daß die Seitenkette, welche bei der Permanganat- und Chromsäureoxydation wexoxydiert wird, von der Doppelbindung abzweigt und letztere einem Ring angehört.

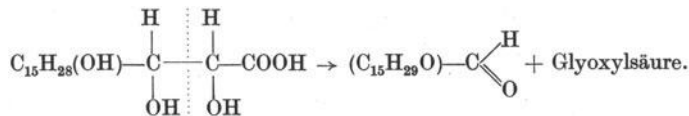


Abbau der Dicarbonsäure nach CRIGEE-KARRER (12, 24).

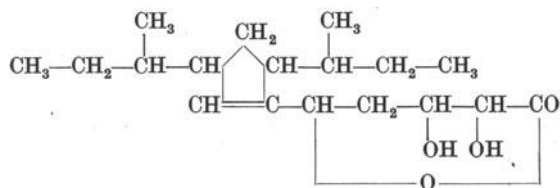
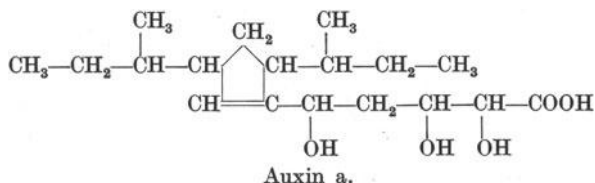


Die Dicarbonsäure  $C_{13}H_{24}O_4$  hat demnach den Bau einer  $\alpha, \alpha'$ -Di-(sek.-butyl)-glutarsäure.

*Abbau des Dihydro-auxins a* nach CRIEGEE. Bei der Oxydation des Dihydro-auxins mit Bleitetraacetat entsteht ein Oxyaldehyd  $C_{16}H_{30}O_2$  und Glyoxylsäure. Das Molekül des Dihydro-auxins a enthält also folgende Anordnung:



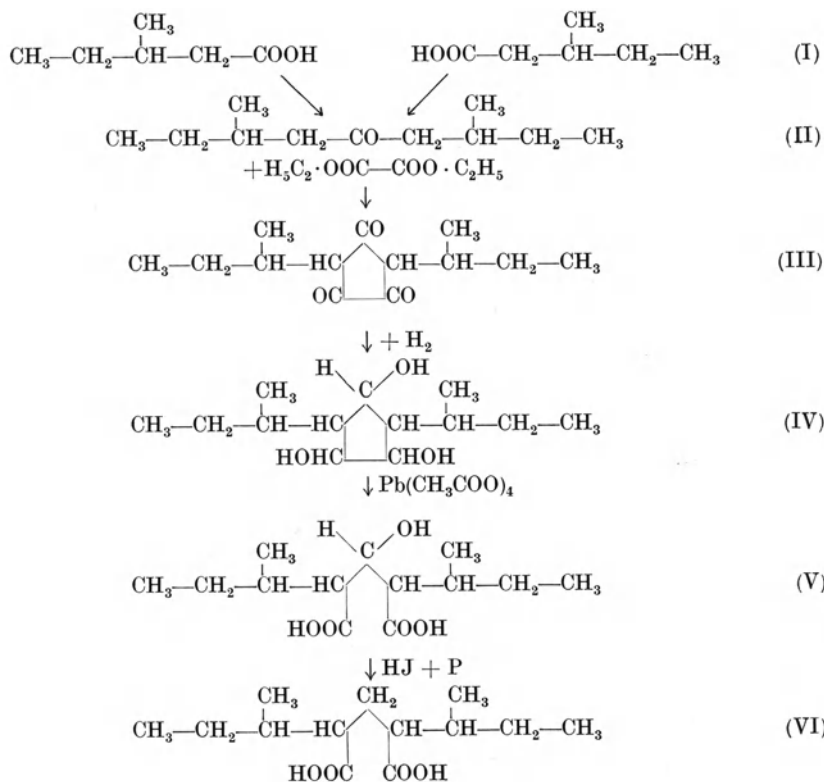
Unter Zusammenfassung aller bekannten Tatsachen erteilte KÖGL dem Auxin a nachstehende Formel:



**Synthese der Auxinglutarsäure.** KÖGL und ERXLEBEN (29) gingen von der rechtsdrehenden 3-Methyl-pentansäure (I) aus. Diese stimmt nach LEVENE und MARKER konfiguratv mit der (+)  $\alpha$ -Methyl-buttersäure überein. Aus (I) wurde durch Destillation über  $MnO$  das (+) 3,7-Dimethyl-nonanon-5 gewonnen (II). Kondensation mit Oxalester nach CLAISEN und EWAN führte zu einem linksdrehenden Cyclopentan-trion (III), das durch katalytische Hydrierung in 2,5-Di-(sek.-butyl)-cyclo-pentan-triol (1,3,4) überging (IV). Dieses wurde der CRIEGEE-Spaltung mit Bleitetraacetat unterworfen, und der dabei gebildete Oxy-dialdehyd mit Kaliumpermanganat zur Oxydicarbonsäure (V) weiter oxydiert. Deren Reduktion mittels Jodwasserstoff und Phosphor ergab ein Gemisch stereoisomerer  $\alpha, \alpha'$ -(Sek.-butyl)-glutarsäuren (VI). Fraktionierte Krystallisation ihrer Brucinsalze lieferte schließlich eine Säure mit dem F.  $129^{\circ}$  und einer spezifischen Drehung von  $-11,3^{\circ}$ . Sie erwies sich als identisch mit Auxin-glutarsäure (siehe S. 249 oben).

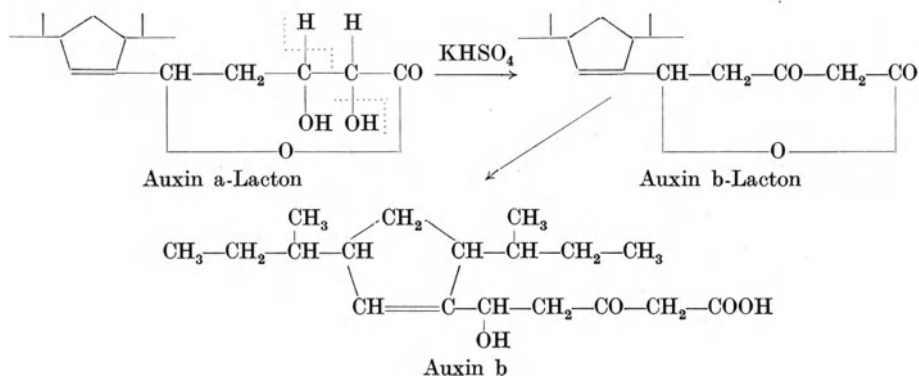
**Auxin b.** Geht man zur Darstellung des Auxins a von Maisöl oder Malz aus, dann wird neben Auxin a und dessen Lacton eine weitere Substanz gleich hoher physiologischer Aktivität gewonnen (25, 31). Es ist dabei eine 300000fache Anreicherung notwendig.

**Eigenschaften.** Auxin b ist ebenfalls eine ungesättigte Säure der Zusammensetzung  $C_{18}H_{30}O_4$ . Sie bildet Ester (p-Phenyl-phenacylester, F.  $174^{\circ}$ ) und zeigt



in Lösung Mutarotation. Deren Verlauf entspricht der Mutarotation des Auxins a, wodurch eine Hydroxylgruppe in  $\delta$ -Stellung sehr wahrscheinlich ist. Auxin b schmilzt bei  $183^\circ$  unter Abspaltung von  $\text{CO}_2$  und Bildung eines neutralen Reaktionsproduktes. Dieses Verhalten deutet auf eine  $\beta$ -Ketosäure. Eine Ketogruppe kann mit Semicarbazid (Semicarbazon, F.  $170^\circ$ ) festgelegt werden. Die katalytische Hydrierung gibt ein Tetrahydroauxin-b (F.  $194^\circ$ ), das gesättigt ist und kein Semicarbazon mehr bildet.

*Oxydativer Abbau mit Permanganat.* Es wird die gleiche Abbausäure  $\text{C}_{13}\text{H}_{24}\text{O}_4$  wie beim Auxin a erhalten. Demnach unterscheiden sich die beiden Auxine nur



durch den Bau der Hydroxyl- und Carboxyl-tragenden Seitenkette. Die Destillation des Auxin a-Lactons mit Kaliumbisulfat führt zu Auxin b-Lacton bzw. Auxin b.

**Hetero-Auxin.** Der Tagesharn des Menschen enthält durchschnittlich 2 mg Auxin. In manchen Fällen aber wurde auf Grund der physiologischen Wirkung im Avenatest ein Gehalt bis zu 10 mg gefunden. 2 mg können aus der Nahrung stammen, 10 mg dagegen nicht. KÖGL versuchte die Isolierung des neben Auxin im Harn enthaltenen zweiten wirksamen Faktors nach einer abgeänderten Methode (Adsorption an Tierkohle, Elution mit Ammoniak-haltigem Aceton); bei der Aufarbeitung mit Methanol-Salzsäure ging die Wirksamkeit verloren. Es mußte also ein vom Auxin verschiedener, aktiver Stoff vorhanden sein. KÖGL isolierte eine Verbindung, Heteroauxin, die eine Aktivität von  $25 \cdot 10^9$  AE/g besaß (35).

**Eigenschaften.** Heteroauxin ist stickstoffhaltig. Mit Ferrichlorid gibt es eine Farbreaktion wie  $\beta$ -Indolyl-essigsäure. Zusammensetzung und Schmelzpunkt (F.  $165^\circ$ ) weisen ebenfalls auf diese Verbindung hin. Das Molekulargewicht wird nach der WENTschen Diffusionsmethode (70) zu 175 gefunden. Synthetische  $\beta$ -Indolyl-essigsäure zeigt im Avenatest die Wirksamkeit des Heteroauxins aus Harn. Die Identität beider Stoffe darf damit als bewiesen angesehen werden.

Unter gewöhnlichen Umständen wird der Wuchsstoff des Harns wohl aus Auxin a bestehen. Sind unverhältnismäßig hohe Konzentrationen an wirksamer Substanz zugegen, dann wird dies vorwiegend auf Heteroauxin zurückzuführen sein. Seine Entstehung hängt vielleicht mit anomalen Stoffwechselforgängen (Eiweißabbau!) zusammen.

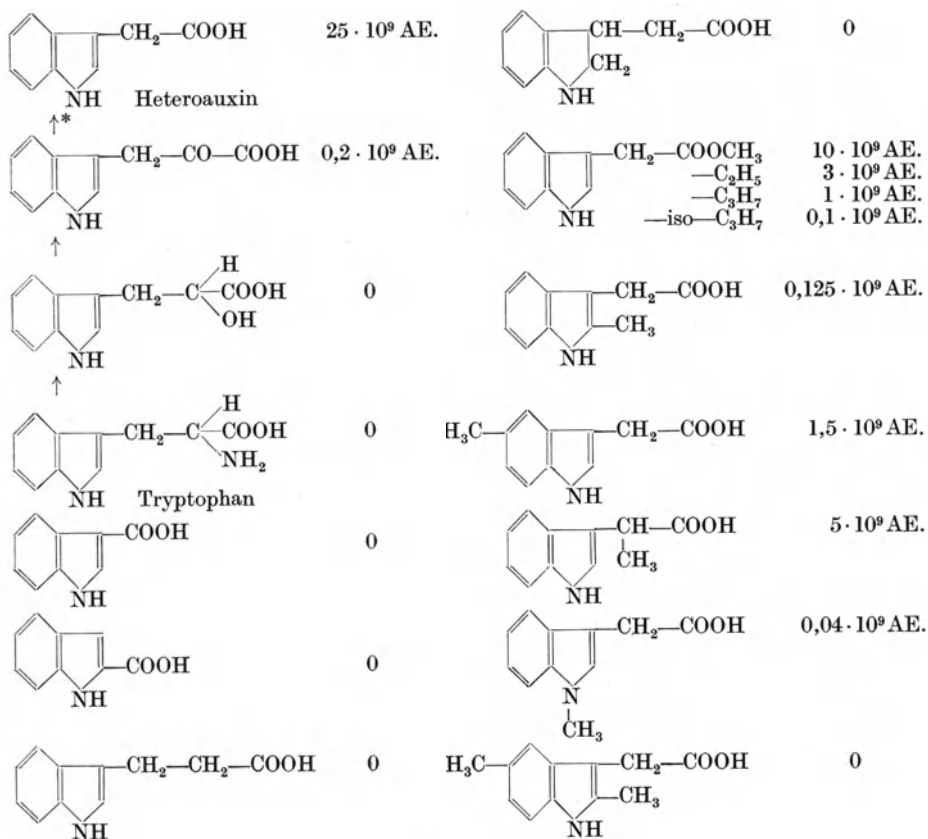
Heteroauxin wurde in der Hefe aufgefunden (26), ferner bei anderen niederen pflanzlichen Organismen (40); z. B. konnte es in *Rhizopus nigricans*- und *Aspergillus niger*-Kulturen nachgewiesen werden (61). Hier ist es wohl als ein Abbauprodukt anzusehen.

**Unterscheidung der Auxine (35).** Einer Darstellung des Wuchsstoffes aus Gräserspitzen stehen kaum überwindliche Schwierigkeiten im Wege. Andererseits ist es von großem Interesse zu wissen, ob tatsächlich Auxin a oder b, bzw. Heteroauxin, oder noch ein anderer Wirkstoff für die Zellstreckung verantwortlich ist. Der Avenatest gibt darüber keine Aufklärung, dagegen kann eine Entscheidung auf Grund des ungleichen Verhaltens der bekannten Wuchsstoffe gegen Säure und Alkali getroffen werden. Während Auxin a beständig gegen heiße, verdünnte Salzsäure ist, zeigt es große Laugeempfindlichkeit. Auxin b wird von beiden Reagenzien angegriffen, Heteroauxin nur von heißer Salzsäure, während es Kochen mit Lauge verträgt. Das chemische Verhalten des Gräserwuchsstoffes weist eindeutig auf Auxin a hin. Auch die Molgewichtsbestimmung nach WENT, welche etwa 350 ergibt, spricht dafür.

**Spezifität der Auxine und des Heteroauxins.** Auxin a und b sowie Auxin a- und b-Lacton sind physiologisch aktiv. Schon geringe Änderungen im Molekularbau verursachen Inaktivierung. Ester, die hydrierten Verbindungen, ferner das Dimethylacetal-Derivat des Auxins zeigen keine physiologische Aktivität.

Da vom Heteroauxin zahlreiche ähnlich gebaute und isomere Verbindungen bekannt sind, hat hier eine experimentelle Prüfung des Zusammenhangs zwischen Konstitution und Wirksamkeit erfolgen können (41, 62). In Schema 2 sind einige der geprüften Substanzen zusammengestellt (Wirkung in Avenaeinheiten pro

Gramm). Demnach ist die Spezifität des Heteroauxins nicht so stark ausgeprägt wie diejenige der Auxine.



Schema 2.

Eine abgeänderte Methode verwendet als Test das *Längenwachstum* eines Zylinderchens einer Haferkoleoptile. Im *Erbstentest* nach WENT (72) wird die Krümmung der gespaltenen Keimlingsspitzen in einer Auxinlösung als Nachweis ausgewertet. Diejenige Konzentration, welche den Krümmungseffekt eben noch auszulösen vermag, stellt die Einheit dar. Sie entspricht 480 AE/cem oder  $1,4 \cdot 10^{-5}$  mg Auxin a. Beim Vergleich der drei Testmethoden findet man, daß der Avenatest am spezifischsten arbeitet (62). Der *Erbstentest* ergibt eine Reihe „aktiver Substanzen“, auf welche der *Hafertest* nicht anspricht.

Tabelle 1<sup>1</sup>.

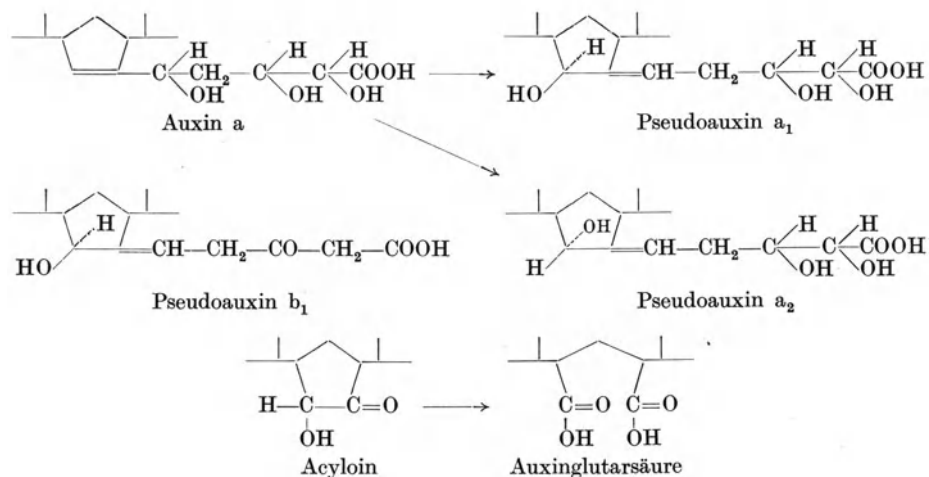
	Hafertest		Erbstentest
	Krümmung	Längenwachstum	
Heteroauxin . . .	1	1	1
„ isopropylester .	$\frac{1}{250}$	$\frac{1}{10}$	1
Phenyllessigsäure .	0	$\frac{1}{100}$	$\frac{1}{10}$
Phenylpropionsäure	0	$< \frac{1}{1000}$	$\frac{1}{100}$

\* Die Pfeilrichtung gibt einen Verlauf des biologischen Tryptophanabbaus wieder.

<sup>1</sup> Aus KÖGL, Untersuchungen über pflanzliche Wuchsstoffe. Proc. 6. intern. bot. Congr. Amsterdam 1, 105 (1935).

**Die Selbstinaktivierung der Auxine a und b (42).** Auxin a und b verlieren, auch wenn sie im Dunkeln und im Hochvakuum aufbewahrt werden, nach einigen Wochen ihre Wirksamkeit. Die Umwandlung führt zu zwei Isomeren, Pseudoauxin  $a_1$  und  $a_2$ , die verschiedene spezifische Drehung zeigen. In beiden sind noch Carboxylgruppe und Doppelbindung nachweisbar. Die Permanganatoxydation gibt Auxin-Glutarsäure. Dagegen zeigen die Lösungen von Pseudoauxin  $a_1$  und  $a_2$  keine Mutarotation mehr. Demnach hat am  $\delta$ -C-Atom eine Änderung stattgefunden. Die Ultravioletspektren werden durch den Inaktivierungsvorgang kaum beeinflußt.

KÖGL konnte die Umwandlung der Auxine als einfache Allylumlagerung deuten und auch die entsprechenden experimentellen Belege dafür beibringen. Die Bildung der Auxinglutarsäure verläuft über ein Acyloin als Zwischenstufe (als p-Nitrophenylhydrazon gefaßt).



**Wurzelbildung (2, 4, 5, 71).** Die Existenz eines spezifisch für die Wurzelbildung verantwortlichen Hormons erscheint heute unwahrscheinlich. Das als „*Rhizocalin*“ bezeichnete wurzelbildende Hormon zeigt ein dem Auxin weitgehend ähnliches chemisches Verhalten. Als Test dient nach WENT die Wurzelbildung an *Erbsensprossen* (71). THIMANN und WENT (65) fanden, daß das wirksame Prinzip in verschiedenartigstem Material vorhanden ist. Rohe Auxinpräparate von Rhizopus und aus Urin erwiesen sich als die besten Quellen. Die Prüfung von Auxin- und Hetero-Auxinpräparaten ergab, daß sie gleichzeitig Wurzelbildung und Zellstreckung beeinflussen. Das gleiche wurde von reinem, kristallisiertem Auxin und synthetischer  $\beta$ -Indolylessigsäure festgestellt (63). Es können daher Auxin a und b, sowie Heteroauxin auch als Phytohormone der Wurzelbildung angesprochen werden. Sicherlich ist der Vorgang der Wurzelbildung verwickelter Natur. Die eine oder andere Phase wird unter dem Einfluß der Phytohormone stehen.

**Zur Wirkungsweise der Auxine.** Der Wuchsstoff wandert, unabhängig von der Schwerkraft, von der Spitze der Koleoptile zu deren Basis (70, 73). Die Wanderungsgeschwindigkeit beträgt etwa 1 cm in der Stunde. Im umgekehrten Sinne erfolgt kein Transport. Dagegen zeigen mit Äther narkotisierte Pflanzen

eine Wanderung des Wuchsstoffes in beiden Richtungen. Nach der Narkose wird der Weg Spitze—Basis wieder streng eingehalten. Es ist noch unbekannt, welcher Mechanismus den Transport der Auxine bewirkt, Diffusion reicht zur Deutung nicht aus. Vielleicht liegen kataphoretische Erscheinungen zugrunde.

Die durchwanderten Zonen unterhalb der Spitze sind die Gebiete des durch Zellstreckung bedingten Längenwachstums. Ungleiche Verteilung des Wirkstoffes bedingt ungleiches Wachstum und damit Krümmung. Von dieser Tatsache wird im Avenatest Gebrauch gemacht. Es gelang ferner nachzuweisen, daß die Erscheinungen der *Phototropie* (55) und *Geotropie* (6) unter dem Einfluß von Phytohormonen stehen. Die Bezirke stärkster Krümmung enthalten die höheren Konzentrationen an Wuchsstoff. Wird ein Keimling dem Lichte ausgesetzt, so ist der Wuchsstoff an der Schattenseite angereichert, und die Folge davon ist eine Wendung der Spitze zum Licht hin (positiver Phototropismus). Beim negativen Geotropismus ist die Unterseite des betreffenden Pflanzenteiles wirkstoffhaltiger, die Spitze muß sich also nach oben krümmen (Schema 1).

Worauf die Wirkung des Auxins in der Zelle beruht, ist noch nicht sicher erwiesen. Es ist wahrscheinlich, daß die Plastizität der Zellwände vergrößert wird. Die eigentliche Streckung erfolgt dann vielleicht durch den osmotischen Druck. Über den Eingriff und den Eintritt des Auxins in das Gefüge der Zellwand lassen sich nur unsichere Annahmen machen.

Es sei noch erwähnt, daß allein die freie Säure Wirkung entfaltet. Wird die zu prüfende Substanz in Agar-Agar gegeben, der auf  $p_H=7$  gepuffert ist, so ist keine Wachstumswirkung erkennbar.

Oben wurde festgestellt, daß die Phytohormone die *Bildung* von Wurzeln anregen und fördern; auf deren *Wachstum* jedoch wirken sie hemmend ein! *Cholodny* (9) brachte Koleoptilen- und auch Wurzelspitzen selbst auf dekapitierte Wurzeln und beobachtete dann, daß deren Weiterentwicklung gehemmt war. Wurden dagegen Wurzelspitzen auf Agar-Agar- oder Gelatinematerial und diese auf dekapitierte Koleoptilen gebracht, so wuchsen dieselben weiter. Spitzenlose Wurzeln wachsen schneller als unversehrte (10). In Wuchsstofflösungen unterbleibt die Weiterentwicklung der Wurzeln (35, 53). *MEESTERS* (52) beobachtete die Behinderung des Wachstums der Wurzelhaare und der Wurzeln durch Heteroauxin. Die Wuchsstoffe scheinen ganz allgemein das Wachstum der oberirdischen Pflanzenteile zu fördern, das der Wurzeln aber zu hemmen.

Auch zwischen Wuchsstoff und Knospenbildung bestehen Beziehungen. Die Endknospe einer jungen Pflanze verhindert das Ausschlagen der Seitenknospen. Wird sie entfernt, dann entwickeln sich die Lateralknospen. Auch diese Erscheinungen haben in der Wirkung von Wuchsstoffen ihre Ursache. In der Endknospe werden beträchtliche Mengen an Phytohormonen erzeugt (64). Sie wandern dann zu den seitlichen Knospen ab und wirken dort hemmend. Die Wuchsstoffbildung durch die Seitenknospe ist gering, solange die Knospe noch unentwickelt ist. Mit ihrer Entfaltung aber steigt auch die Produktion. Entfernt man die Endknospe, sorgt jedoch für eine regelmäßige Zuführung des wirksamen Prinzips, dann unterbleibt die Entwicklung der Seitenknospen genau so wie bei Gegenwart der Hauptknospe. *SKOOG* und *THIMANN* (60) wiesen an Erbsen nach, daß reines Auxin die Knospenbildung verhindert. Es unterliegt also auch die Knospenbildung einer phytohormonalen Steuerung.

Phytohormone der Zellteilung und des Plasma wuchses. Biosgruppe.

**Allgemeines.** 1860 stellte Pasteur (57) in einer Arbeit über die alkoholische Gärung fest, daß für das Wachstum der Hefe anorganische Salze und ein vergärbare Zucker ausreichend seien. Gleichzeitig fand er aber auch, daß Zusatz von Trauben- oder Hefesaft die Gärkraft stark erhöhte. Die PASTEURSche Gärungstheorie wurde 1869 von LIEBIG angegriffen (49), der unter den gleichen Versuchsbedingungen bei der Hefe weder Gärung noch Wachstum beobachten konnte. Der Tod LIEBIGS 1873 verhinderte eine Erledigung dieses wissenschaftlichen Streites.

Um die Jahrhundertwende unterzog E. WILDIERS (74) die PASTEURSchen Versuche erneut einer Nachprüfung. Er fand, daß bei Verwendung einer entsprechend geringen Hefemenge zur Impfung tatsächlich keine Entwicklung der Zellen stattfand. Es mußte irgendein unbekannter organischer Stoff zugegen sein, damit ein ungehindertes Wachstum erfolgen konnte. WILDIERS nannte dieses für die Hefe lebenswichtige Agens „Bios“. 1904 wies AMAND (1) nach, daß beim Hefewachstum Bios verbraucht wird, und 1906 wurde aus dem gleichen Arbeitskreis eine Untersuchung über das Vorkommen des neuen Wuchsstoffes veröffentlicht (13). Danach war Bios stets in cholinhaltigem Material nachweisbar, ohne aber mit Cholin identisch zu sein. Auch Lecithinpräparate zeigten physiologische Wirkung. Etwa gleichzeitig fand KOSSOWICZ (44), daß Hefe in synthetischen Nährlösungen gedieh, wenn Bakterien zugegen waren. Auch dieser Befund bedeutete eine Stütze der WILDIERSchen Hypothese, nach welcher gewisse organische Stoffe in geringsten Mengen die Hefeentwicklung zu beeinflussen vermögen.

Die in jener Zeit stark in den Vordergrund tretende Vitaminforschung legte die Vermutung nahe, daß vielleicht der geheimnisvolle Stoff mit dem Vitamin von EYKMAN (19) wesensgleich sein könnte<sup>1</sup>. Diese Annahme erwies sich als irrig, ebenso wie eine andere, die eine Identität der HARDEN-YOUNGSchen Cozymase (17, 66) mit Bios vermutete.

1924 fanden W. LASH MILLER und G. H. W. LUCAS (48), daß das Wachstum verschiedener Heferasen in quantitativer Beziehung große Unterschiede zeigte und 1929 wies A. M. COPPING (11) nach, daß im Verhalten der Rassen von *Saccharomyces cerevisiae* starke Abweichungen bestanden<sup>2</sup>. Nach COPPING sind wilde Hefen fähig, selbst Bios aufzubauen, während manche Kulturhefen zu ihrem Gedeihen in künstlichen Nährlösungen eine Bioszufuhr benötigen.

Einen weiteren Fortschritt in der Biosforschung bedeutete die Erkenntnis, daß Bios keine einheitliche Substanz ist, sondern komplexen Charakter hat [E. J. FULMER und Mitarbeiter, 1923 (21)].

**Vorkommen.** Man hat Biosfaktoren im verschiedenartigsten Material pflanzlicher und tierischer Herkunft nachgewiesen. Sie finden sich in Lebensmitteln (22b), Gemüse und Früchten (15, 18), im Tee, Kaffee, Tabak, in tierischen Geweben (14, 27), im Harn (22a) usw.

**Bios I.** Beim Behandeln Bios-haltiger Präparate mit alkoholischer Barytlösung oder basischem Bleiacetat können diese in zwei Fraktionen zerlegt werden,

<sup>1</sup> Literaturangaben hierzu s. (43).

<sup>2</sup> Vgl. auch R. J. WILLIAMS (75).



die für sich allein nur geringe Wirkung zeigen (G. H. W. LUCAS (50)]. Der Biosfaktor des Niederschlages wurde als Bios I, der des Filtrates als Bios II bezeichnet. Nach der Prüfung des Biosgehalts pflanzlichen und tierischen Materials, erwies sich Teestaub als besonders geeignet für die Darstellung des wirksamen Prinzips. E. V. EASTCOTT (16) isolierte daraus Bios I, nachdem die Begleit-substanzen durch entsprechende Fällungsverfahren beseitigt worden waren, und identifizierte es mit Meso-inosit. KÖGL und VAN HASSELT erhielten Bios I aus Hefe-Autolysat und -plasmolysat (39).

**Bios II.** W. Lash Miller und Mitarbeiter (45) unterzogen nach Abtrennung des Meso-inosits die Bios II-Fraktion einer Behandlung mit Tierkohle und erzielten damit eine weitere Zerlegung.

Bios I	Bios II b	Bios II a
Meso-inosit	An Tierkohle adsorbierbar	Tierkohle-Filtrat

KÖGL und Mitarbeiter (65) konnten die Bios II-Komponente ebenfalls in mehrere (mindestens zwei) Faktoren aufteilen. Nach langwierigen Reinigungsverfahren wurde aus einer Fraktion ein einheitliches, hochaktives Krystallisat, „Biotin“, gewonnen. Es erwies sich als ein physiologisch außerordentlich wirksamer Stoff.

Bios I	Bios II	„Bios III“
In ammoniakalischer Lösung mit Bleiacetat fällbar (Meso-inosit)	An Tierkohle adsorbierbar („Biotin“)	Im Tierkohlefiltrat

**Biotin. Test (43).** Als Maß der Wirksamkeit Bios-haltigen Materials dient allgemein die Steigerung des Hefewachstums in Gegenwart aktiver Substanz.

KÖGL verwendet eine Brennerieoberhefe „Rasse M“<sup>1</sup>, die aus vier Stämmen besteht. In einer synthetischen Nährflüssigkeit wächst diese Hefe nur sehr wenig; sie ist also arm an Bios.

Als Nährlösung wird eine von V. READER (58) angegebene benutzt:

Wasser, doppelt destilliert . . . . .	1000 ccm	KH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> . . . . .	1 g
Glucose . . . . .	10 g	K <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub> . . . . .	0,1 g
(NH <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> . . . . .	3 g	NaCl . . . . .	0,5 g
MgSO <sub>4</sub> · 7 H <sub>2</sub> O . . . . .	0,7 g	Ca(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> . . . . .	0,4 g

Man stellt die Zunahme der Hefezellen durch Trübungsmessungen mit dem Extinktiometer von W. J. H. MOLL fest. Innerhalb eines bestimmten Bereiches besteht zwischen Hefewachstum und Bioskonzentration lineare Abhängigkeit. Als Maß der Wirksamkeit dient die Saccharomyces-Einheit (SE). Als 1 SE wird die Menge an wirksamem Biosfaktoren-Gemisch betrachtet, die unter den festgesetzten Bedingungen innerhalb 5 Stunden eine Zellvermehrung von 100% hervorruft. Zur Prüfung der Spezifität des Testes sind verschiedene Verbin-

<sup>1</sup> Institut f. Gärungsgewerbe, Berlin.

dungen auf ihre Wirksamkeit untersucht worden. Die nachstehend angeführten<sup>1</sup> erwiesen sich alle als inaktiv:

Auxin a	Glutathion	Glucosamin
Auxin b	l-Tyrosin	Cholin
Heteroauxin	l-Histidin	Adenin
Follikelhormon	d-Arginin	Phytin
Follikelhormon-hydrat	d,l-Serin	Saponin
Aneurin <sup>2</sup>	Tryptophan	
Ascorbinsäure	l-Oxyprolin	

*Chemisches Verhalten.* Biotin hat, wie sich aus dem Verhalten bei der Darstellung schließen läßt, basische und saure Eigenschaften. Vielleicht ist es eine Aminosäure, denn es enthält etwa 10% Stickstoff, ferner Schwefel ( $\sim C_{11}H_{18}O_3N_2S$ ). Biotin kann in ein unwirksames Acetyl- und Benzoylderivat übergeführt werden. Durch Verseifung wird ein Teil der Aktivität zurückerhalten (75% bzw. 20%). Bei Einwirkung methylalkoholischer Chlorwasserstofflösung erhält man ein aktives Produkt, das nach seiner Bildungsweise ein Ester, Lacton oder Lactam sein kann. Diazomethan gibt eine Verbindung von basischem Charakter (Methylester?). Die physiologische Wirksamkeit wird durch katalytische Hydrierung nicht beeinflußt. Die Molekulargewichtsbestimmung nach der WENTschen Diffusionsmethode (7, 68) deutet auf Werte um 200 hin.

*Isolierung.* Vorversuche hatten ergeben, daß Bios II thermostabil und beständig gegen einstündiges Kochen mit 5%iger Salzsäure und 20%iger Lauge ist. In organischen Lösungsmitteln ist es nicht löslich. Durch viel Phosphorwolframsäure wird es aus schwefelsaurer Lösung gefällt, nicht aber durch Schwermetallsalze. Das wirksame Prinzip kann an Tierkohle adsorbiert und mit Aceton-Ammoniak eluiert werden.

Essigsäureanhydrid führt zu einem unwirksamen Produkt, das beim Verseifen mit Säuren 75% der Wirksamkeit wieder erlangt.

Als geeignetes Ausgangsmaterial wurde Eigelb bzw. Trockeneigelb gewählt, nachdem Hefekochsaft, Harn, Reiskleie, Malz und Lecithinpräparate geprüft worden waren. Eigelb weist einen hohen Biotingehalt auf und gibt Rohextrakte von höherem Reinheitsgrad als anderes Material. Aus 250 kg Enteneigelb (Trockensubstanz) wurde 1,1 mg krystallisiertes Biotin gewonnen. 80 mg sind im Ausgangsmaterial enthalten; die Ausbeute beträgt demnach 1,8%.

Die Isolierung verläuft über folgende Stufen:

250 kg Trockeneigelb; 8000 SE/g. Kaltextraktion mit H<sub>2</sub>O. Heißextraktion mit H<sub>2</sub>O. Acetonfällung; 360000 SE/g; 45fache Anreicherung. Alkohol-fällung; 420000 SE/g; 55fach. Neutrale und alkalische Bleisalz-fällung; keine A. l. Kohleadsorption; 5000000 SE/g; 625fach. 1. Phosphorwolframsäure-Fällung; 10000000 SE/g; 1250fach. Extraktion mit abs. Alkohol; 1800000 SE/g; 2225fach. Sublimatfällung; mehrere Fraktionen; die beiden wirksamsten werden vereinigt und weiter verarbeitet. a 28000000 SE/g; b 70000000 SE/g. 2. Kohle-adsorption; wirksamste Fraktion: 200000000 SE/g. 2. Phosphorwolframsäure-Fällung; 240000000 SE/g; 30000fach. Veresterung<sup>3</sup> mit Methanol-Salzsäure;

<sup>1</sup> Z. physiol. Chem. **242**, 56 (1936).

<sup>2</sup> Nur im 5-Studententest wirksam.

<sup>3</sup> Das bei dieser Behandlung erhaltene aktive Produkt kann ein Ester, Lacton oder Lactam sein.

840 · 10<sup>6</sup>—1200 · 10<sup>6</sup> SE/g; 125000fach. Brompikrolonsäurefällung; 1,2 · 10<sup>9</sup> SE/g. „Esterbase“; Wiederholung der Veresterung; 2 · 10<sup>9</sup> SE/g; 250000fach.

Die Destillation der Esterbase im Hochvakuum ergibt neben wenig wirksamen oder inaktiven Vor- und Nachläufen eine bei 185—250° übergehende Hauptfraktion mit einer Aktivität von 5—7 Milliarden SE/g. Aus Chloroform-Petroläther wird nach zweimaligem Umkrystallisieren eine Substanz vom F. 148° und einer Wirksamkeit von 2500000000 SE/g erhalten. Die geleistete Anreicherung ist 3,1millionenfach.

**Vorkommen.** Biotin ist ein regulärer Bestandteil des Harns. Täglich werden ungefähr 10  $\gamma$  ausgeschieden (38). KÖGL und VAN HASSELT (38) haben tierische Organe und Gewebe auf ihren Biotingehalt hin untersucht. Der Wuchsstoff war in allen Geweben und Organen des Hundes nachweisbar. Der Mittelwert beträgt 100 SE (entsprechend 0,004  $\gamma$ ) pro Gramm Frischgewebe; beim Rind 170 SE (0,007  $\gamma$ ); bei der Legehennen 526 SE (0,02  $\gamma$ ). Kochextrakte aus je 1 kg Hefe, Reiskleie und Eidotter haben eine Wirksamkeit von 720000, 467000 und 3700000 SE. Viel Biotin enthalten Pollen und Samen (33): Roggenpollen 4000 SE/g; Gartenkresse, Samen 5150 SE/g; Reiskleie mit Silberhäutchen 7100 SE/g; Erbse 4600 SE/g.

**Biotin und höhere Pflanze.** Der Biotinbedarf verschiedener Heferassen schwankt stark. Wichtiger war es jedoch zu ermitteln, ob auch der höhere pflanzliche Organismus dieses Wuchsstoffes bedarf. Einen Hinweis, daß dies wohl der Fall sein muß, bot der relativ hohe Biotingehalt vieler Samen (s. o.!). Eine Untersuchung der Zusammenhänge zwischen Keimung und Biotinbedarf haben KÖGL und HAAGEN-SMIT (33) durchgeführt. Sie verwendeten isolierte Erbsenembryonen, die auf Gelatine gezogen wurden. Ein Zusatz von 0,08  $\gamma$  Biotin auf 10 ccm Substrat bewirkte eine Zunahme der Sproßlänge um 58%.

Versuche mit Vitamin B<sub>1</sub> und Vitamin C zeigen, daß Vitamin C auch in hohen Konzentrationen (800  $\gamma$ /10 ccm), keine Vermehrung der Trockensubstanz hervorruft. Dagegen bewirkt B<sub>1</sub> in ähnlichen Konzentrationen wie Biotin angewandt, ein stärkeres Wachstum der Erbsenembryonen. Vor allem wird auch das Wachstum der Wurzeln günstig beeinflusst. Bei gemeinsamer Zufuhr von Biotin und Aneurin wird die Wirkung der einzelnen Komponenten deutlich übertroffen. Biotin ist also auch für höhere Pflanzen allem Anschein nach ein hochwirksamer Wuchsstoff.

Im Zusammenhang damit sei erwähnt, daß Oestron das Sproßwachstum isolierter Erbsenembryonen ebenfalls zu fördern vermag. Doch ist seine Wirkung merklich geringer.

**Biotin und Biosfaktoren.** Biotin ist für sich allein bei der Hefe „M“ wirksam, die aber ein gesteigertes Wachstum zeigt, wenn noch bestimmte andere Faktoren zugegen sind. Solche sind enthalten im Hefekochsaft, im Kohlefiltrat (Bios III); auch größere Dosen Mesoinosit wirken in diesem Sinne (vgl. die Wirkung von Biotin, Aneurin, Biotin + Aneurin auf Erbsenembryonen!).

Nachstehende Tabelle 2 läßt die Beziehungen zwischen Biotin und verschiedenen Co-Wuchsstoffen erkennen (nach KÖGL). Vgl. auch (20)!

Der Zuwachs von 1 kg Hefe, die in einer Lösung von 42 g Glucose und 23 g anorganischen Salzen wächst, ist aus Tabelle 2 (S. 258) ersichtlich.

**Weitere Biosfaktoren.** *Aneurin* (Vitamin B<sub>1</sub>). R. J. WILLIAMS und Mitarbeiter (76) erzielten durch Adsorption bioshaltiger Extrakte an Fullererde die

Abtrennung eines Faktors, der allein kaum wirksam war, aber mit den Wirkstoffen des Filtrats zusammen starke Wachstumssteigerungen bei bestimmten Hefen ausübte. Wie WILLIAMS und ROEHM (76) fanden, kann dieser Faktor durch Aneurin vollkommen gleichwertig ersetzt werden.

Tabelle 2.

	Nach 5 Stunden	Nach 10 Stunden
Ohne Bioszusatz . . . . .	0,4 g	1—1,5 g
Mit 4 g Bios I (Meso-inosit) . . . . .	0,4 g	1—1,5 g
Mit 4 g Bios I und 2 g Bios III . . . . .	0,4 g	1—1,5 g
Mit 0,000000167 g Biotin . . . . .	1 g	4 g
Mit 0,00000167 g Biotin . . . . .	3 g	7 g
Mit 0,00000167 g Biotin und 4 g Inosit . . . . .		10 g
Mit 12,5 g Rückstand von Hefekochsaft . . . . .	6—7 g	19 g

Aneurin ist auch für manche Pilze als Wuchsstoff unentbehrlich. *Phycomyces blakesleeanus* und andere Mucorineen stellen auf synthetischen Nährböden ihr Wachstum ein, wenn kein Vitamin B<sub>1</sub> zugeführt wird (8; 59).

*Pantothensäure*. R. J. WILLIAMS (77) hat eine wirksame Substanz, die weit verbreitet ist, anzureichern und zu charakterisieren vermocht. Vielleicht liegt eine aliphatische Oxysäure vor. Eine Reindarstellung ist aber bislang noch nicht gelungen.

Eine weitere Bioskomponente hat LASH MILLER (46) aus Tomatensaft in Form eines krystallisierten Kupfersalzes isoliert. Die Verbindung hatte die Zusammensetzung einer Oxy-aminobuttersäure, doch kann sie nicht durch synthetische Oxyaminobuttersäure ersetzt werden (47). In der Literatur ist noch eine Anzahl von Substanzen beschrieben worden, die wachstumsfördernde Wirkung auf Hefen, Pilze und Bakterien ausüben. Genauer ist bis jetzt jedoch in keinem Fall über die chemische Natur dieser Stoffe bekannt.

**Biologische Wirksamkeit des Biotins.** Einer *Saccharomyces*-Einheit entspricht  $\frac{1}{25000}$   $\gamma$  krystallisiertes Biotin. Diese winzige Menge ruft bei 240  $\gamma$  Hefe innerhalb 5 Stunden einen Zuwachs von 100% hervor. Dabei wird etwa  $\frac{1}{10}$  des Biotins verbraucht. Mittels der von KÖGL verwendeten Testhefe läßt sich die Biotinwirkung noch in einer Verdünnung von 1 : 400 · 10<sup>9</sup> nachweisen.

## Literatur.

### I. Vitamine.

- ARON, H. u. K. KLINKE: Biologie der Vitamine. OPPENHEIMERS Handbuch der Biochemie, Ergänzungswerk, 2. Aufl., Bd. 3, S. 827. 1936.  
 BOMSKOV, H.: Methoden der Vitaminforschung. Leipzig: Georg Thieme 1935.  
 BREDERECK, H.: Vitamine und Hormone. Leipzig: S. Hirzel 1936.  
 MAASS, TH.: Vitamine in der praktischen Ernährung. OPPENHEIMERS Handbuch der Biochemie, Ergänzungswerk, 2. Aufl., Bd. 3, S. 856. 1936.  
 RUDY, H.: Vitamine und Mangelkrankheiten. Berlin: Julius Springer 1936.  
 STEPP, W., J. KÜHNAU u. H. SCHROEDER: Die Vitamine und ihre klinische Anwendung. Stuttgart: Ferdinand Enke 1937.

### Vitamin A.

- BROCKMANN, H.: Angew. Chem. **47**, 523, (1934).  
 — OPPENHEIMERS Handbuch der Biochemie, Ergänzungswerk, 2. Aufl., Bd. 3, S. 785. 1936.

1. ANDERSON and LEVINE: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **32**, 737 (1935).
2. BACCHARACH, A. L.: Biochemic. J. **27**, 5, 17 (1933).
3. BROCKMANN, H. u. M. L. TECKLENBURG: Z. physiol. Chem. **221**, 217 (1933).
4. CARR, F. H. u. W. JEWELL: Nature (Lond.) **131**, 92 (1933).
5. COWARD, K. H. u. Mitarb.: (1) Biochemic. J. **27**, 973 (1934).
6. — (2) Analyst **59**, 681 (1934).
7. — (3) Biochemic. J. **28**, 870 (1934).
8. DAVIES, A. W. and T. MOORE: Biochemic. J. **28**, 288 (1934).
9. v. DRIGALSKY, W.: Klin. Wschr. **1933 I**, 1171; **1934 I**, 226.
10. DRUMMOND, I. C. and R. C. MACWALTER: J. of exper. Biol. **12**, 105 (1935). Chem. Zbl. **1935 I**, 3000.
11. — u. Mitarb.: Biochemic. J. **26**, 1178 (1932).
12. DYER, F. J. u. Mitarb.: Biochemic. J. **28**, 875 (1934).
13. EEKELEN, VAN: Klin. Wschr. **1935 I**, 829.
14. EULER, H. v., P. KARRER u. O. WALKER: Helvet. chim. Acta **15**, 1507 (1932).
15. GILLAM, HEILBRON u. Mitarb.: Biochemic. J. **27**, 878 (1933).
16. GREAVES, J. D. u. Mitarb.: Chem. Zbl. **1935 II**, 1906.
17. HEILBRON, I. M. u. Mitarb.: Biochemic. J. **28**, 1702 (1934).
18. HOLMES, H. N. and R. E. CORBET: Science (N. Y.) **85**, 103 (1936).
19. — u. Mitarb.: J. amer. chem. Soc. **57**, 1990 (1935).
20. HOU, H. C.: Chem. Zbl. **1936 I**, 1448.
21. JUSATZ, H. J.: Z. Volksernährg **10**, 97 (1935).
22. KARRER, P. u. R. MORF: (1) Helvet. chim. Acta **16**, 625 (1933).
23. — u. Mitarb.: Helvet. chim. Acta **14**, 1036, 1431 (1931).
24. — u. R. MORF: (2) Helvet. chim. Acta **16**, 557, 625 (1933).
25. KARSTEN, A.: Chem. Zbl. **1935 II**, 397.
26. KUHN, R. u. H. BROCKMANN: Liebigs Ann. **516**, 95 (1935).
27. — u. C. J. O. R. MORRIS: Ber. dtsh. chem. Ges. **70**, 853 (1937).
28. — u. CH. GRUNDMANN: Ber. dtsh. chem. Ges. **67**, 339 (1934).
29. LATHBURY, K. C.: Biochemic. J. **28**, 2254 (1934).
30. — and G. N. GREENWOOD: Biochemic. J. **29**, 1665 (1935).
31. LEDERER, E. and T. MOORE: Nature (Lond.) **137**, 996 (1936).
- 31a. MOORE, T.: Biochem. J. **27**, 898 (1933).
32. MORGAN, R. L.: Biochemic. J. **28**, 1178 (1934).
- 32a. MORGAN, R. S., I. R. EDISBURY u. R. A. MORTON: Biochemic. J. **29**, 1645 (1935).
33. NOTEVAR, O. u. H. W. WEEDON: Biochemic. J. **30**, 1705 (1936).
34. ROSENTHAL, E.: Biochem. Z. **267**, 119 (1933); **271**, 414 (1934).
35. — and J. ERDÉLYI: Biochemic. J. **29**, 2112 (1935).
36. SCHEUNERT, A. u. M. SCHIEBLICH: Biochem. Z. **263**, 444 (1933).
37. SHERMAN, H. C. u. Mitarb.: J. of Nutrit. **8**, 347 (1934).
38. TSWETT: Über die in neuester Zeit mit großem Erfolg angewandte chromatographische Adsorption nach TSWETT s. ZECHMEISTER: Die chromatographische Adsorptionsanalyse. Wien: Julius Springer 1937.
39. TURNER, R. G.: J. of biol. Chem. **105**, 443 (1934).
40. WILLSTAEDT, H.: Z. Vitaminforsch. **4**, 272 (1935). Dort auch Literaturzusammenstellung.

#### *Vitamin D.*

- ALBERS, H.: OPPENHEIMERS Handbuch der Biochemie; Ergänzungswerk, 2. Aufl. Bd. 3, S. 809. 1936.
- LETTRE, H. u. H. H. INHOFFEN: Sterine, Gallensäuren, 1. Aufl., S. 276. Stuttgart: Ferdinand Enke 1936.
- LÜTTRINGHAUS, A.: Angew. Chem. **47**, 552 (1934).
- ABDERHALDENS Handbuch der biologischen Arbeitsmethoden. Abt. V, 3 B, S. 1241 (1937).
41. BACCHARACH, A. L. u. Mitarb.: Chem. Zbl. **1937 I**, 646.
  42. BERNAL and CROWFOOT: J. Soc. chem. Ind. **54**, 701 (1935).
  43. BILLS, CH. E., C. M. HONEYWELL and MAC NAIT: J. of biol. Chem. **76**, 251 (1928).
  44. — u. Mitarb.: J. of biol. Chem. **108**, 323 (1935).
  45. — Cold Spring Harbor Symposia III. 1935.

46. BILLS, CH. E., O. N. MASSENGALE and M. IMBODEN: Science (N. Y.) **80**, 596 (1934).  
— MASSENGALE, DONALD and WIRICK: J. of biol. Chem. **108**, 323 (1935).
47. BOER, REERINK, VAN WYK and VAN NIEKERK: Proc. Akad. Wetensch. Amsterd. **29**,  
Nr. 5 (1936).
48. BROCKMANN, H.: Z. physiol. Chem. **241**, 104 (1936).
- 48a. — Z. physiol. Chem. **245**, 96 (1937).
49. — u. Y. H. CHEN: Z. physiol. Chem. **241**, 129 (1936).
- 49a. — u. A. BUSSE, Z. physiol. Chem. **249**, 176 (1937).
50. DIMROTH, K.: Ber. dtsh. chem. Ges. **68**, 539 (1935); **69**, 1123 (1936).
51. DRUMMOND and HASLEWOOD: Chem. Ind. **55**, 598 (1936).
52. EDWARDS, R. L.: Chem. Zbl. **1937 I**, 1181.
- 52a. EMMERIE, A. u. M. VAN EEKELLEN: Chem. Zbl. **1937 I**, 918.
53. GILLAM and HEILBRON: Biochemic. J. **30**, 1253 (1936).
54. GRAB, W.: Z. physiol. Chem. **243**, 63 (1936).
55. HALDEN, W. and H. TZONI: Nature (Lond.) **137**, 909 (1936).
56. HAMANN, R. W. and H. STEENBOCK: J. of biol. Chem. **114**, 505 (1936).
57. HEILBRON, I. M. u. Mitarb.: J. chem. Soc. Lond. **1936**, 907. — Nature (Lond.) **135**,  
1072 (1935). — J. of chem. Ind. **54**, 795 (1935).
58. — SPRING and STEWART: J. chem. Soc. Lond. **1935**, 1221.
59. HENTSCHEL u. SCHINDEL: Klin. Wschr. **1930 I**, 262.
60. JUSATZ, H. J.: Z. Volksernährg **10**, 97 (1935).
61. KOCH, F. C., E. M. KOCH and I. K. RAGIUS: J. of biol. Chem. **85**, 141 (1929).
62. LETTRÉ, H.: (1) Liebigs Ann. **511**, 28 (1934). — LETTRÉ-INHOFFEN: Sterine, Gallensäuren,  
S. 296. Stuttgart 1936.
63. — Liebigs Ann. **511**, 285 (1934).
64. LINSERT, O.: Z. physiol. Chem. **241**, 125 (1936).
65. MUSSEHL u. ACKERSON: Poultry Sci. **9**, 334 (1930).  
MASSENGALE u. NUSSMEYER: J. of biol. Chem. **87**, 415, 423 (1930).  
HESS and SUPPLEE: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **27**, 609 (1930).  
STEENBOCK u. Mitarb. J. of biol. Chem. **97**, 249 (1932).  
KING u. Mitarb.: Poultry Sci. **12**, 129 (1933).  
BETHKE u. Mitarb.: J. Nutrit. **6**, 413 (1933).
66. REICHEL, S. v. u. M. DEPPE: Z. physiol. Chem. **239**, 143 (1936).
67. SCHENCK, F.: Naturwiss. **25**, 159 (1937).
68. SHELLING, D. H. u. K. B. HOPFER: Chem. Zbl. **1936 II**, 1016.
69. SIMMONS, E. J. H. and T. F. ZUCKER: J. amer. chem. Soc. **1936**, 2655.
70. TABOR, F. S. u. Mitarb.: Chem. Zbl. **1936 II**, 1959.
71. TZONI, H.: Biochem. Z. **287**, 18 (1936).
72. WADDELL, J.: J. of biol. Chem. **105**, 711 (1934).
73. WINDAUS, A. u. F. BOCK: Z. physiol. Chem. **245**, 168 (1936).
74. — u. K. DIMROTH: Ber. dtsh. Ges. **70**, 376 (1937).
75. — u. W. GRUNDMANN: Liebigs Ann. **524**, 295 (1936).
76. — u. LANGER: Liebigs Ann. **503**, 105 (1933).
77. — H. LETTRÉ u. F. SCHENCK: Liebigs Ann. **520**, 98 (1935).
78. — u. O. STANGE: Z. physiol. Chem. **244**, 218 (1936).
79. — F. SCHENCK u. F. v. WERDER: Z. physiol. Chem. **241**, 100 (1936).
80. u. W. THIELE: Liebigs Ann. **521**, 160 (1935).
81. — u. TRAUTMANN: Z. physiol. Chem. **247**, 185 (1937).
82. — Nachr. Ges. Wiss. Göttingen, Math.-physik. Kl. **1**, Nr 18, 185 (1936).
83. WUNDERLICH, W.: Z. physiol. Chem. **241**, 116 (1936).
84. WINDAUS, A.: Nachr. Ges. Wiss. Göttingen, Math.-physik. Kl. **1936**, 183.

#### *Vitamin E.*

85. BARNUM, G. L.: J. Nutrit. **9**, 621 (1935).
86. DRUMMOND, J. C., E. SINGER and R. J. MACWALTER: Biochemic. J. **29**, 456, 2510 (1935).
87. EMERSON, O. H., GL. A. EMERSON and H. M. EVANS: Science (N. Y.) **83**, 421 (1936).
88. EVANS, H. M., O. H. EMERSON and GL. A. EMERSON: J. of biol. Chem. **113**, 319 (1936).

89. EVANS, H. M., E. A. MURPHY, R. C. ARCHIBALD and R. E. CORNISH: *J. of biol. Chem.* **108**, 515 (1935).  
 89a. FERNHOLZ, E.: *J. amer. chem. Soc.* **59**, 1154 (1937).  
 90. OLCOTT, H. S.: *J. of biol. Chem.* **107**, 475 (1934).  
 91. — *J. of biol. Chem.* **110**, 695 (1935).  
 91a. OLCOTT, H. S. and O. H. EMERSON: *J. amer. chem. Soc.* **59**, 1008 (1937).

*Vitamin B<sub>1</sub>*

- EULER, H. v.: *The Water-soluble Vitamins. Vitamin B<sub>1</sub>*. *Ann. Rev. Biochem.* **5**, 355 (1936).  
 GREWE, R.: *Die Konstitution des Aneurins (Vitamin B<sub>1</sub>)*. *Naturwiss.* **24**, 657 (1936).  
 PETERS, R. A.: *Vitamin B<sub>1</sub> (Oryzanin, Torulin, Aneurin). Its Chemistry and Mode of Action.* *Current Sci.* **5**, Nr. 4, 207 (1936).
92. BAKER, A. Z. and M. D. WRIGHT: *Biochemic. J.* **29**, 1802 (1935).  
 93. BARGER, G., F. BERGEL and A. R. TODD: *Nature (Lond.)* **136**, 259 (1935). — *Ber. dtsh. chem. Ges.* **68**, 2257 (1935).  
 94. BERGEL, F. and A. R. TODD: *Nature (Lond.)* **138**, 406 (1936).  
 95. BIRCH, T. W. and L. J. HARRIS: *Biochemic. J.* **28**, 602 (1934).  
 96. — — *Nature (Lond.)* **135**, 654 (1935).  
 97. BUCHMAN, E. R.: *J. amer. chem. Soc.* **58**, 1803 (1936).  
 98. — and R. R. WILLIAMS: *J. amer. chem. Soc.* **57**, 1751 (1935).  
 99. — — and J. C. KERESZTESY: *J. amer. Soc.* **57**, 1849 (1935).  
 100. CARTER and A. N. DRURY: *J. of Physiol.* **68 I**.  
 101. CLARKE, H. T. and S. GURIN: *J. amer. chem. Soc.* **57**, 1876 (1935).  
 101a. CLINE, J. K., R. R. WILLIAMS and T. FINKELSTEIN: *J. amer. chem. Soc.* **59**, 1052 (1937).  
 102. DRURY, A. N., L. J. HARRIS and C. MAUDSLEY: *Biochemic. J.* **24**, 1632 (1937).  
 103. EMMETT and LUROS: *J. of biol. Chem.* **43**, 265 (1920).  
 104. EULER, H. v. u. R. VESTIN: *Naturwiss.* **25**, 416 (1937).  
 105. FUNK, C.: *J. of Physiol.* **43**, 395 (1911); **45**, 75 (1912); **46**, 173 (1913). — *Z. physiol. Chem.* **89**, 378 (1914).  
 106. — and DUBIN: *J. of biol. Chem.* **44**, 487 (1920).  
 107. GOLDBERGER, WHEELER, LILLIE and ROGERS: *Publ. Health Rep.* **41**, 297 (1926).  
 108. GORCICA, H. J., W. H. PETERSON and H. STEENBOCK: *J. Nutrit.* **9**, 691 (1935).  
 109. GREWE, R.: *Z. physiol. Chem.* **242**, 89 (1936).  
 110. JANSEN, B. C. P.: *Rec. Trav. chim. Pays-Bas* **55**, 1046 (1936).  
 111. — u. W. F. DONATH: *Akad. Wetensch. Amsterd.* **35**, 923 (1926).  
 112. — u. Mitarb.: *Rec. Trav. chim. Pays-Bas* **52**, 366 (1933).  
 113. JOHNSON, R. E.: *Biochemic. J.* **30**, 30 (1936).  
 114. KARRER, W. u. U. KUBLI: *Helvet. chim. Acta* **20**, 369 (1937).  
 115. KINNERSLEY, H. W. and R. A. PETERS: *Biochemic. J.* **28**, 667 (1934).  
 116. — — and V. READER: *Biochemic. J.* **24**, 1820 (1930).  
 117. KUHN, R. u. H. VETTER: *Ber. dtsh. chem. Ges.* **68**, 2375 (1935).  
 118. — TH. WAGNER-JAUREGG, F. W. VAN KLAVEREN u. H. VETTER: *Z. physiol. Chem.* **234**, 196 (1935).  
 119. LEVENE, P. A. and M. MÜHLFELD: *J. of biol. Chem.* **57**, 341 (1923).  
 120. LOHMANN, K. u. PH. SCHUSTER: *Naturwiss.* **25**, 26 (1937).  
 121. MAKINO, K. u. T. IMAI: *Z. physiol. Chem.* **239 I** (1936).  
 122. MOGGRIDGE, R. C. G. and A. G. OGSTON: *Biochemic. J.* **29**, 866 (1935).  
 123. MORGAN, A. F., M. J. HUNT and M. J. SQUIER: *J. Nutrit.* **9**, 395 (1935).  
 124. OHDAKE, S.: *Proc. imp. Acad. Tokyo* **10**, 95 (1934). — *Bull. agricult. chem. Soc. Japan* **10**, 71 (1934).  
 125. PASSMORE, R., R. A. PETERS and H. MACDONALD SINCLAIR: *Biochemic. J.* **27**, 842 (1933).  
 126. PETERS, R. A.: *Biochemic. J.* **30**, 2206 (1936).  
 127. PREBLUDA, H. J. and E. V. MCCOLLUM: *Science (N. Y.)* **84**, 488 (1936).  
 128. RUEHLE, A. E.: *J. amer. chem. Soc.* **57**, 1887 (1935).  
 129. SCHOPFER, W. H.: *Z. Vitaminforsch.* **4**, 67, 187 (1935). — *Ber. dtsh. bot. Ges.* **52**, 560 (1934). — *Bull. Soc. Chim. biol. Paris* **17**, 1097 (1935). — *Arch. Mikrobiol.* **6**, 196 (1935).

130. SCHOPFER, W. H. u. A. JUNG: Arch. Mikrobiol. **6**, 345 (1935).  
 131. SMITH, M. I. and I. G. HENDRICK: Publ. Health Rep. **41**, 201 (1926).  
 132. SPRUYT, J. P.: Arch. néerl. Physiol. **1934**, 295.  
 133. — en W. F. DONATH: Geneesk. Tijdschr. Nederl.-Indië **75**, 601 (1935).  
 134. THOMPSON, R. H. S. and R. E. JOHNSON: Biochemic. J. **29**, 694 (1935).  
 135. TODD, A. R. u. F. BERGEL: J. chem. Soc. **1937**, 364.  
 136. — — H. L. FRAENKEL-CONRAT and A. JACOB: J. of chem. Soc. **1936**, 1601.  
 137. — — and A. JACOB: J. of chem. Soc. **1936**, 1555.  
 138. TSCHESCHE, R.: Chem. Ztg. **56**, 166 (1932).  
 139. VACCA, C.: Quad. Nutriz. **1**, 424 (1934—35).  
 140. VEEN, A. G. VAN: Rec. Trav. chim. Pays-Bas **49**, 1178 (1930); **50**, 610 (1931); **51**, 265, 279 (1932). — Z. physiol. Chem. **208**, 125 (1932).  
 141. WILLIAMS, R. R.: J. amer. chem. Soc. **58**, 1063 (1936).  
 142. — A. E. BUCHMAN and A. E. RUEHLE: J. amer. chem. Soc. **57**, 1093 (1936).  
 143. — and J. K. CLINE: J. amer. chem. Soc. **58**, 1505 (1936).  
 144. — and A. E. RUEHLE: J. amer. chem. Soc. **57**, 1856 (1935).  
 145. — R. E. WATERMAN, J. C. KERESZTESY and J. E. BUCHMAN: J. amer. chem. Soc. **57**, 536 (1935).  
 146. WINDAUS, A., R. TSCHESCHE, H. RUHKOPF, F. LAQUER u. F. SCHULTZ: Z. physiol. Chem. **204**, 123 (1932). — Nachr. Ges. Wiss. Göttingen, Math.-physik. Kl. **1932**, 207.  
 147. — — — Nachr. Ges. Wiss. Göttingen, Math.-physik. Kl. **1932**, 342.  
 148. — — u. R. GREWE: Z. physiol. Chem. **228**, 27 (1934).  
 149. — — — Z. physiol. Chem. **237**, 98 (1935).

*Vitamin B<sub>2</sub>*

- EULER, H. v.: The Water-soluble Vitamins. Vitamin B<sub>2</sub>. Ann. Rev. Biochem. **5**, 359 (1936).  
 KUHN, RICHARD: Lactoflavin (Vitamin B). Angew. Chem. **49**, 6 (1936).  
 RUDY, H.: Die Flavine. OPPENHEIMERS Handbuch der Biochemie der Menschen und der Tiere, Ergänzungswerk, 2. Aufl., Bd. 3, S. 790. Jena: 1936.  
 THEORELL, H.: Das gelbe Ferment, seine Chemie und Wirkungen. Erg. Enzymforsch. **6**, 111. Leipzig 1937.  
 WAGNER-JAUREGG, TH.: Flavine. Angew. Chem. **47**, 318 (1934). — B-Vitamine. Angew. Chem. **47**, 547 (1934).
150. BANGA, J. u. A. v. SZENT-GYÖRGYI: Biochem. Z. **246**, 203 (1932).  
 151. BLYTH, A. W.: J. of chem. Soc. **1879**, 530.  
 152. COHEN, F. H.: Acta brevia neerl. Physiol. **5**, 18 (1935).  
 153. ELLINGER, PH. u. W. KOSCHARA: Ber. dtsh. chem. Ges. **66**, 315 808, 1411 (1933).  
 154. EULER, H. v. u. E. ADLER: Z. physiol. Chem. **223**, 105 (1933).  
 155. — — Z. physiol. Chem. **226**, 195 (1934).  
 156. — — Z. physiol. Chem. **228**, 1 (1934).  
 157. — — Z. physiol. Chem. **232**, 6 (1935).  
 158. — — Z. physiol. Chem. **235**, 122 (1935).  
 159. EULER, H. v., E. ADLER u. HELLSTRÖM: Sv. Kem. Tidskr. **47**, 290 (1935). — Z. physiol. Chem. **241**, 239 (1936).  
 160. — — u. A. SCHLÖTZER: Z. physiol. Chem. **226**, 87 (1934).  
 161. — ALBERS u. SCHLENK: Z. physiol. Chem. **234 I** (1935).  
 161a. — — — Z. physiol. Chem. **237 I** (1935). — Biochem. Z. **286**, 140 (1936).  
 162. — u. SCHLENK: Sv. Kem. Tidskr. **48**, 135 (1936).  
 163. — P. KARRER, M. MALMBERG, K. SCHÖPP, F. BENZ u. BECKER: Helvet. chim. Acta **18**, 522 (1935).  
 164. GYÖRGY, P., R. KUHN u. TH. WAGNER-JAUREGG: Naturwiss. **21**, 560 (1933). — Klin. Wschr. **1933 II**, 1241.  
 165. HAHN, NIEMER u. FREITAG: Z. Biol. **96**, 453 (1935).  
 166. KARRER, P.: Helvet. chim. Acta **17**, 1516 (1934).  
 167. — Helvet. chim. Acta **18**, 266 (1935).  
 168. — B. BECKER, F. BENZ, P. FREI, H. SALOMON u. K. SCHÖPP: Helvet. chim. Acta **18**, 1435 (1935).  
 169. — P. FREI u. H. F. MEERWEIN: Helvet. chim. Acta **20**, 79 (1937).



170. KARRER, P. u. H. F. MEERWEIN: *Helvet. chim. Acta* **18**, 1130 (1935); **19**, 264 (1936).  
171. — H. SALOMON, K. SCHÖPP, F. BENZ u. B. BECKER: *Helvet. chim. Acta* **18**, 908 (1935).  
172. — — — *Helvet. chim. Acta* **18**, 1143 (1935).  
173. — K. SCHÖPP u. F. BENZ: *Helvet. chim. Acta* **18**, 426 (1935).  
174. — — u. PFAEHLER: *Ber. dtsch. chem. Ges.* **68**, 216 (1935). — *Helvet. chim. Acta* **18**, 69 (1935).  
175. — — H. SALOMON, SCHLITTLER u. FRITZSCHE: *Helvet. chim. Acta* **17**, 1010 (1934).  
176. — STRONG: *Helvet. chim. Acta* **18**, 1343 (1935).  
177. — u. O. WARBURG: *Biochem. Z.* **285**, 297 (1936).  
178. KOSCHARA, W.: *Z. physiol. Chem.* **229**, 103 (1934).  
179. KUHN, R.: *Bull. Soc. Chim. biol. Paris* **17**, 905 (1935). — *Chem. Ztg.* **59**, 604 (1935).  
180. — *Angew. Chem.* **49**, 8 (1936).  
181. — u. F. BÄR: *Ber. dtsch. chem. Ges.* **67**, 898 (1934).  
182. — u. BOULANGER: *Z. physiol. Chem.* **241**, 233 (1936).  
183. — P. DESNUELLE u. F. WEYGAND: *Ber. dtsch. chem. Ges.* **70**, 1293 (1937).  
184. — P. GYÖRGY u. TH. WAGNER-JAUREGG: *Ber. dtsch. chem. Ges.* **66**, 317, 676, 1034, 1577 (1933).  
185. — u. H. KALTSCHMITT: *Ber. dtsch. chem. Ges.* **68**, 386 (1935).  
186. — K. REINEMUND, H. KALTSCHMITT, R. STRÖBELE u. H. TRISCHMANN: *Naturwiss.* **23**, 260 (1935).  
187. — — u. F. WEYGAND: *Ber. dtsch. chem. Ges.* **67**, 1460, 1932 (1934).  
188. — — — u. R. STRÖBELE: *Ber. dtsch. chem. Ges.* **68**, 1765 (1935).  
189. — u. H. RUDY: *Ber. dtsch. chem. Ges.* **67**, 892, 1125, 1298, 1770, 1936 (1934).  
190. — — *Ber. dtsch. chem. Ges.* **67**, 1298 (1934).  
191. — — *Ber. dtsch. chem. Ges.* **67**, 1826, 1936 (1934).  
192. — — *Ber. dtsch. chem. Ges.* **68**, 383 (1935).  
193. — — *Ber. dtsch. chem. Ges.* **69**, 1974 (1936).  
194. — — *Ber. dtsch. chem. Ges.* **69**, 2557 (1936).  
195. — — u. TH. WAGNER-JAUREGG: *Ber. dtsch. chem. Ges.* **66**, 1950 (1933).  
196. — — u. F. WEYGAND: *Ber. dtsch. chem. Ges.* **68**, 625 (1935).  
197. — — — *Ber. dtsch. chem. Ges.* **69**, 1543 (1936).  
198. — — — *Ber. dtsch. chem. Ges.* **69**, 2034 (1936).  
199. — u. R. STRÖBELE: *Ber. dtsch. chem. Ges.* **70**, 753 (1937).  
200. — H. VETTER u. H. W. RZEPPA: *Ber. dtsch. chem. Ges.* **70**, 1302 (1937).  
201. — u. TH. WAGNER-JAUREGG: *Ber. dtsch. chem. Ges.* **66**, 1577, 1950 (1933).  
202. — — *Ber. dtsch. chem. Ges.* **67**, 361 (1934).  
203. — — u. H. KALTSCHMITT: *Ber. dtsch. chem. Ges.* **67**, 1452 (1934).  
204. — u. F. WEYGAND: *Ber. dtsch. chem. Ges.* **67**, 1409, 1459, 1939, 1941 (1934).  
205. — — *Ber. dtsch. chem. Ges.* **67**, 1939, 2084 (1934); **68**, 166, 625 (1935).  
206. — — *Ber. dtsch. chem. Ges.* **68**, 1282 (1935).  
207. RUDY, H.: *Naturwiss.* **23**, 286 (1935).  
208. — *Z. physiol. Chem.* **242**, 198 (1936).  
209. SUPPLEE, G. C., S. ANSBACHER, G. E. FLANIGAN and Z. M. HANFORD: *J. Dairy Sci.* **19**, 215 (1936).  
210. THEORELL, H.: *Biochem. Z.* **272**, 155 (1934); **278**, 263 (1935).  
211. — *Biochem. Z.* **175**, 37, 344 (1935).  
212. — *Naturwiss.* **22**, 289 (1934). — *Biochem. Z.* **278**, 293 (1935).  
213. — *Biochem. Z.* **288**, 317 (1936). — *Nature (Lond.)* **138**, 687 (1936).  
214. — *Biochem. Z.* **272**, 155 (1934); **275**, 37, 344, 466 (1934); **278**, 263, 291 (1935); **279**, 186 (1935).  
215. — P. KARRER u. M. MALMBERG: *Helvet. chim. Acta.* **18**, 1022 (1935).  
216. WAGNER-JAUREGG, TH., E. F. MÖLLER u. H. RAUEN: *Z. physiol. Chem.* **231**, 55 (1935).  
217. — u. H. RAUEN: *Z. physiol. Chem.* **233**, 215 (1935).  
218. — — u. E. F. MÖLLER: *Z. physiol. Chem.* **228**, 273 (1934).  
219. WARBURG, O. u. W. CHRISTIAN: *Naturwiss.* **20**, 688, 988 (1932). — *Biochem. Z.* **254**, 438 (1932); **257**, 492 (1933).  
220. — — *Biochem. Z.* **254**, 438 (1932); **266**, 438 (1933).  
221. — — *Biochem. Z.* **266**, 377 (1933).  
222. — — *Biochem. Z.* **260**, 499 (1933).

223. WARBURG, O. u. W. CHRISTIAN: *Biochem. Z.* **275**, 112, 464 (1934); **279**, 143 (1935).  
 224. — — *Biochem. Z.* **285**, 156 (1936).  
 225. — — *Biochem. Z.* **286**, 81 (1936).  
 226. — — u. A. GRIESE: *Biochem. Z.* **279**, 143 (1935); **282**, 157 (1935).

*Vitamin B<sub>2</sub>-Komplex, B<sub>3</sub>, B<sub>4</sub>, B<sub>5</sub>, B<sub>7</sub>, J, P.*

- 226a. ARMENTANO, L. u. Mitarb.: *Dtsch. med. Wschr.* **1936 II**, 1325.  
 226b. BENTSÁTH, A. u. N. B. DAS: *Z. physiol. Chem.* **247**, 258 (1937).  
 226c. — u. Mitarb.: *Nature (Lond.)* **138**, 798 (1936); **139**, 326 (1937).  
 227. BIRCH, TH. W. and P. GYÖRGY: *Biochemic. J.* **30**, 304 (1936).  
 228. — — and L. J. HARRIS: *Biochemic. J.* **29**, 2830 (1935).  
 228a. BRUCKNER, O., and SZENT-GYÖRGYI: *Nature (Lond.)* **138**, 1057 (1936).  
 228b. CARTER, C. W. and J. R. O'BRIEN: *Biochemic. J.* **29**, 2746 (1935).  
 228c. — — *Biochemic. J.* **30**, 43 (1936).  
 229. CENTANNI, E.: *Biochemica e Ter. sper.* **22**, 137 (1935).  
 230. CHICK, H., A. M. COPPING and C. E. EDGAR: *Biochemic. J.* **29**, 722 (1935).  
 231. — — and M. H. ROSCOE: *Biochemic. J.* **24**, 1748 (1930).  
 232. COPPING, A. M.: *Biochemic. J.* **30**, 845 (1936).  
 233. DANN, W. J.: *J. Nutrit.* **11**, 451 (1936).  
 233a. EDGAR, C. E. and T. F. MACRAE: *Biochemic. J.* **31**, 886, 893 (1937).  
 233b. — — and F. VIVANCO: *Biochemic. J.* **31**, 879 (1937).  
 234. ELVEHJEM, C. A. and A. ARNOLD: *Nature (Lond.)* **137**, 109 (1936).  
 234a. — and C. J. KOEHN: *J. of biol. Chem.* **108**, 709 (1935).  
 235. EULER, H. v., H. SÖDER u. M. MALMBERG: *Z. Hyg.* **116**, 672 (1935).  
 235a. — u. M. Malmberg: *Biochem. Z.* **291**, 368 (1937).  
 235b. FOUTS, P. J. u. Mitarb.: *Proc. Soc. exper. Biol. (N. Y.)* **35**, 245 (1936).  
 236. GYÖRGY, P.: *Biochemic. J.* **29**, 741 (1935).  
 237. — *Biochemic. J.* **29**, 760 (1935).  
 238. — *Biochemic. J.* **29**, 767 (1935).  
 239. HARRIS, L. J.: *Ann. Rev. Biochem.* **4**, 493 (1935).  
 239a. JUKES, T. H.: *J. of biol. Chem.* **117**, 11 (1937).  
 240. KINNERSLEY, H. W., J. R. O'BRIEN and R. A. PETERS: *Biochemic. J.* **29**, 701 (1935).  
 241. KLINE, O. L., H. R. BIRD, C. A. ELVEHJEM and E. B. HART: *J. Nutrit.* **11**, 515 (1936).  
 242. — — — — *J. Nutrit.* **12**, 455 (1936).  
 243. KOEHN, C. J., C. A. ELVEHJEM and E. B. HART: *Biochemic. J.* **30**, 780 (1936).  
 244. — — *J. of biol. Chem.* **118**, 693 (1937).  
 244a. — — *J. Nutrit.* **11**, 67 (1936).  
 244b. LAJOS, S. u. M. GERENDÁS: *Biochem. Z.* **291**, 229 (1937).  
 244c. LEPKOVSKY, S. and T. H. JUKES: *J. of biol. Chem.* **114**, 109 (1936).  
 245. RUSZNYÁK, H. and A. v. SZENT-GYÖRGYI: *Nature (Lond.)* **138**, 27 (1936).  
 245a. ZILVA, S. S.: *Biochemic. J.* **31**, 915 (1937).

*Vitamin C.*

- EULER, H. v.: *The Water-soluble Vitamins. Vitamin C.* *Ann. Rev. Biochem.* **5**, 365 (1936).  
 MICHEEL, F.: *Das Vitamin C.* *Angew. Chem.* **47**, 550 (1934).  
 246. ABDERHALDEN, E.: *Fermentforsch.* **14**, 367 (1934).  
 247. BACHARACH, A. L., P. M. COOK and E. L. SMITH: *Biochemic. J.* **28**, 1038 (1934).  
 248. BAIRD, D. K., W. N. HAWORTH, R. W. HERBERT, E. L. HIRST, F. SMITH and M. STACEY:  
*J. chem. Soc. Lond.* **1934**, 62.  
 249. BARRON, E. S. G., A. G. BARRON and F. KLEMPERER: *J. of biol. Chem.* **116**, 563 (1936).  
 249a. R. H. DE MEIO, and F. KLEMPERER: *J. of biol. Chem.* **112**, 625 (1936).  
 250. BECKER, E. u. J. DIE GLERIA: *Z. Vitaminforsch.* **6**, 86 (1937).  
 251. BESSEY, O. A. and C. G. KING: *J. of biol. Chem.* **103**, 687 (1933).  
 252. BEZSSONOFF, N.: *C. r. Soc. Biol. Paris* **118**, 1088 (1935).  
 253. BIETTI, G.: *Boll. Ocul.* **14**, 1 (1935).  
 254. — e A. CARTENI: *Boll. Soc. Biol. sper.* **9**, 283, 983, 1066 (1934).  
 254a. BISKIND, G. R. and D. GLICK: *J. of biol. Chem.* **113**, 27 (1936).

255. BOURNE, G. and R. ALLEN: Austral. J. exper. Biol. a. med. Sci. **13**, 165 (1935). — Nature (Lond.) **136**, 185 (1935).
256. BRUNNER, O. u. KLEINAU: Mh. Chem. **68**, 261 (1936).
257. COX, E. G., E. L. HIRST and R. J. W. REYNOLDS: Nature (Lond.) **130**, 888 (1932).
258. — and T. H. GOODWIN: J. of chem. Soc. **1936**, 769.
- 258a. CRIEGEE: Liebigs Ann. **495**, 218 (1932).
- 258b. DEGGELLER, IR. C.: Acta brevia neerl. Physiol. **6**, 64 (1936).
259. DRIGALSKI, W. v.: Klin. Wschr. **1935 I**, 338, 542.
260. EDLBACHER u. LEUTHARDT: Klin. Wschr. **1933 II**, 1843.
261. EKELEN, M. VAN: Biochemic. J. **30**, 2298 (1936).
262. — A. EMMERIE, B. JOSEPHY u. K. L. WOLFF: Klin. Wschr. **1934 I**, 564. — Acta brevia neerl. Physiol. **3**, 168 (1933).
263. — — Biochemic. J. **30**, 25 (1936).
264. EULER, H. v. u. D. BURSTRÖM: Biochem. Z. **283**, 153 (1935).
265. — P. KARRER u. F. ZEHENDER: Helvet. chim. Acta **17**, 159 (1934).
266. — u. E. KLUSSMANN: Z. physiol. Chem. **217**, 167; **219**, 215 (1933).
267. — u. M. MALMBERG: Arch. Augenheilk. **109**, 225 (1935). — Z. physiol. Chem. **230**, 225 (1935).
- 267a. — — Sv. Kem. Tidschr. **47**, 25 (1935). — Biochem. Z. **279**, 338 (1935).
268. — u. C. MARTIUS: Z. physiol. Chem. **217**, 167 (1933).
- 268a. — MYRBÄCK u. LARSSON: Z. physiol. Chem. **217**, 1 (1933).
- 268b. FOX, F. W. and L. F. LEVY: Biochemic. J. **30**, 211 (1936).
- 268c. FARMER, C. J. and A. F. ABT: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **32**, 1625 (1935).
269. FUJITA, A. u. D. IWATAKE: Biochem. Z. **277**, 293 (1935).
270. GABBE, E.: Klin. Wschr. **1934 II**, 1389; **1935 I**, 613.
271. GIROUD, P. and C. P. LEBLOND: Bull. Histol. appl. **11**, 365, 375 (1934); **12**, 49 (1935).
- 271a. GLICK, D. and G. R. BISKIND: J. of biol. Chem. **110**, 1 (1935); **115**, 551 (1936).
- 271b. — — J. of biol. Chem. **114**, 1 (1936).
- 271c. — — J. of biol. Chem. **113**, 427 (1936).
272. — — et R. RATSIMAMANGA: C. r. Soc. Biol. Paris **118**, 321, 1311 (1935).
273. GOLDMANN, H. u. W. BUSCHKE: Arch. Augenheilk. **109**, 205 (1935). — Klin. Wschr. **1935 II**, 1326.
274. GRETTE, D. P. and C. G. KING: J. of biol. Chem. **84**, 771 (1929).
275. HAWORTH, W. N.: J. Soc. chem. Ind., Chem. u. Ind. **52**, 482 (1933).
276. — R. G. AULT, D. K. BAIRD, H. C. CARRINGTON, E. L. HERBERT, E. G. V. PERCIVAL, F. SMITH and M. STACEY: J. of chem. Soc. **1933**, 1419.
277. — E. L. HIRST, J. K. N. JONES and F. SMITH: J. of chem. Soc. **1934**, 1192.
- 277a. HIRST, E. L. and S. S. ZILVA: Biochemic. J. **27**, 1271 (1933).
278. HELFERICH, B. u. O. PETERS: Ber. dtsh. chem. Ges. **70**, 465 (1937).
279. HERBERT, R. W., E. L. HIRST, E. G. V. PERCIVAL, R. J. W. REYNOLDS and F. SMITH: J. of chem. Soc. **1933**, 1270.
280. HOPKINS, F. G. and E. J. MORGAN: Biochemic. J. **30**, 1446 (1936).
281. KARRER, P. u. Mitarb.: Vjschr. naturforsch. Ges. Zürich **78**, 9 (1933).
282. — H. SALOMON, R. MORF u. K. SCHÖPP: Biochem. Z. **258**, 4 (1933).
283. — G. SCHWARZENBACH u. K. SCHÖPP: Helvet. chim. Acta **16**, 302 (1933).
- 283a. — u. F. ZEHENDER: Helvet. chim. Acta **17**, 737 (1934).
284. KERTESZ, Z. J., R. B. DEARBORN and G. L. MACK: J. of biol. Chem. **116**, 717 (1936).
285. KING, C. G.: Science (N. Y.) **75**, 357 (1932).
286. — u. Mitarb.: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **30**, 1281 (1933).
287. KUBLI, U.: Festschr. E. C. BARELL, S. 363. Basel 1936.
288. MALMBERG, M. u. H. v. EULER: Z. physiol. Chem. **235**, 97 (1935).
289. MARTINI, E.: Biochimica Ter. sper. **20**, 505 (1935).
290. MASCHMANN, E. u. E. HELMERT: Z. physiol. Chem. **222**, 207 (1933); **224**, 56 (1934).
291. MAURER, K. u. B. SCHIEDT: Ber. dtsh. chem. Ges. **66**, 1054 (1933).
292. — — Ber. dtsh. chem. Ges. **67**, 1239 (1934).
293. MAWSON, C. A.: Biochemic. J. **29**, 569 (1935).
294. MICHEL, F. u. K. KRAFT: Z. physiol. Chem. **218**, 280 (1932); **22**, 235 (1933).
295. — — Z. physiol. Chem. **222**, 242 (1933).
296. — — Naturwiss. **21**, 63 (1933). — Z. physiol. Chem. **216**, 233 (1933).

297. MICHEEL, F. u. K. KRAFT: Z. physiol. Chem. **215**, 215 (1933); **222**, 235 (1933).  
 298. — — Naturwiss. **22**, 205 (1934).  
 299. — — u. W. LOHMANN: Z. physiol. Chem. **225**, 13 (1934).  
 300. MORAWITZ, A.: Klin. Wschr. **1934 I**, 324.  
 301. OHLE, H.: Angew. Chem. **46**, 399 (1933).  
 302. — H. ERLEBACH u. H. CARLS: Ber. dtsh. chem. Ges. **67**, 324 (1934).  
 302a. PIJOAN, M., S. R. TOWNSEND and A. WILSON: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **35**, 224 (1936).  
 303. F. PLAUT u. M. BÜLOW: Z. Neur. **152**, 84, 324 (1935). — Klin. Wschr. **1934 II**, 1744.  
 304. — — u. F. PRUCKNER: Z. physiol. Chem. **237**, 131 (1935).  
 305. — — Klin. Wschr. **1935 I**, 276; **1935 II**, 1318.  
 306. PURR, A.: Biochemic. J. **28**, 1703 (1934).  
 307. REICHSTEIN, T.: Nature (Lond.) **132**, 280 (1933).  
 308. — Helvet. chim. Acta **17**, 1003 (1934).  
 309. — u. A. GRÜSSNER: Helvet. chim. Acta **17**, 311, 317 (1934).  
 310. — — R. u. OPPENAUER: Helvet. chim. Acta **17**, 510 (1934).  
 311. — u. R. OPPENAUER: Helvet. chim. Acta **16**, 1019 (1933).  
 312. — L. SCHWARZ u. A. GRÜSSNER: Helvet. chim. Acta **18**, 353 (1935).  
 312a. ROE, J. H. and G. L. BARNUM: J. Nutrit. **11**, 359 (1936).  
 312b. — J. of biol. Chem. **116**, 609 (1936).  
 313. SAH, P. P. T.: Ber. dtsh. chem. Ges. **69**, 158 (1936).  
 314. — Ber. dtsh. chem. Ges. **70**, 498 (1937).  
 314a. SELLEG, J. and C. G. KING: J. Nutrit. **11**, 599 (1936).  
 315. SRINIVASAN, M.: Current Sci. **5**, 296 (1936).  
 316. STEPHENS, D. J. and E. E. HAWLEY: J. of biol. Chem. **115**, 653 (1936).  
 317. STOERR, E.: Rev. franç. Pédiatr. **12**, 427 (1936).  
 318. SVIRBELY, L. S.: Biochemic. J. **29**, 1547 (1935).  
 319. — and A. v. SZENT-GYÖRGYI: Biochemic. J. **27**, 279 (1933).  
 320. SZENT-GYÖRGYI, A. v.: Biochemic. J. **22**, 1387 (1928).  
 321. — Nature (Lond.) **130**, 576 (1932).  
 322. — J. of biol. Chem. **90**, 385 (1931).  
 323. — Dtsch. med. Wschr. **1932 I**, 852.  
 324. TAUBER, H. and G. S. KLEINER: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **32**, 577 (1935).  
 325. — — and D. MISTKIND: J. of biol. Chem. **110**, 211 (1935).  
 325a. TAYLOR, F. H. L., D. CHASE and J. M. FAULKNER: Biochemic. J. **30**, 1119 (1936).  
 326. TILLMANS, J. u. P. HIRSCH: Biochem. Z. **250**, 312 (1932).  
 327. — — u. R. VAUBEL: Z. Unters. Lebensm. **65**, 145 (1933).  
 328. VARGHA, L. VON: Nature (Lond.) **130**, 847 (1932).  
 329. — Nature (Lond.) **131**, 363 (1933).  
 330. — Ber. dtsh. chem. Ges. **68**, 18 (1935).  
 331. WACHOLDER, K. u. H. H. PODESTÀ: Z. physiol. Chem. **239**, 149 (1936).  
 332. WAUGH, W. A. and C. G. KING: J. of biol. Chem. **97**, 325 (1932).  
 333. WEIDENHAGEN, R., PAO-CHUNG LU: Z. Wirtschaftsgr. Zuckerind. **86**, 240 (1936).  
 333a. WERSCH, H. I. VAN: Acta brevia neerl. Physiol. **6**, 86 (1936).  
 334. WIETERS, H.: Mercks Jber. **1935**, 77.  
 335. WOKER, G. u. J. ANTENER: Helvet. chim. Acta **20**, 144 (1937).  
 335a. — — Helvet. chim. Acta **20**, 732 (1937).  
 336. ZILVA, S. S.: Biochemic. J. **28**, 663 (1934).  
 336a. — Biochemic. J. **29**, 1612 (1935).

*Vitamin H.*

- SCHULTZ, F.: Vitamin H. Medizin und Chemie. I.G.-Farbenindustrie. **3**, 143 (1936).  
 337. BERNDT: Münch. tierärztl. Wschr. **1935 I**.  
 338. GYÖRGY, P.: Z. ärztl. Fortbildg **1931**, 377.  
 339. PFAUNDLER, M. v.: SCHLOSSMANN'Sches Handbuch der Kinderheilkunde, S. 53. 1935.  
 340. WAND: Berl. tierärztl. Wschr. **1935 I**, 369.

*Vitamin K.*

341. ALMQUIST, H. J.: J. of biol. Chem. **114**, 241 (1936).  
 342. — J. of biol. Chem. **115**, 589 (1936).  
 343. — and E. L. R. STOKSTAD: J. of biol. Chem. **111**, 105 (1935). — Nature (Lond.), **136**, 31 (1935).  
 344. DAM, H.: Biochem. Z. **215**, 475 (1929); **220**, 258 (1930).  
 345. — Nature (Lond.) **133**, 909 (1934).  
 346. — Biochemic. J. **29**, 1273 (1935).  
 346a. — Trans. 19. scand. Congr. Natural Sci. Helsingfors **1936**.  
 347. — and L. LEWIS: Biochemic. J. **31**, 7 (1937).  
 348. — and FR. SCHÖNHEYDER: Biochemic. J. **30**, 897 (1936).  
 348a. — — and L. LEWIS: Biochemic. J. **31**, 22 (1937).  
 349. — — and E. TAGE-HANSEN: Biochemic. J. **30**, 1075 (1936).  
 350. SCHÖNHEYDER, FR.: Biochemic. J. **28**, 1355 (1934).  
 351. — Biochemic. J. **30**, 890 (1936).  
 352. — Nature (Lond.) **135**, 652 (1935).

## II. Hormone.

- ASHER, L.: Physiologie der inneren Sekretion. Leipzig, Wien 1936.  
 BOMSKOV, C.: Methodik der Hormonforschung, Bd. 1. Leipzig 1937.  
 HILL, D. W. u. F. O. HOWITT: Insulin: its production, purification and physiological action. London 1936.  
 LAQUER, F.: Hormone und innere Sekretion, 2. Aufl. Dresden, Leipzig 1934.  
 TRENDLENBURG, P.: Die Hormone, ihre Physiologie und Pharmakologie, Bd. 1 u. 2. Berlin 1929 u. 1934.  
 ZONDEK, B.: Hormone des Ovariums und des Hypophysenvorderlappens, 2. Aufl. Wien 1935.

*Hormon der Nebennierenrinde.*

1. EVERSE en DE FEMERY: Nederl. Tijdschr. Geneesk. **5**, 1 (1933). — Acta brev. neerl. **2**, 152 (1932).
2. FREMERY, P. DE, E. LAQUEUR, T. REICHSTEIN, R. W. SPANHOFF and J. E. UYLDERT: Nature (Lond.) **139**, 26 (1937).
3. GROLLMAN, A.: Amer. J. Physiol. **101**, 46 (1932); **109**, 189 (1935).
4. — and W. M. FIROR: J. of Pharmacol. **51**, 130 (1934). — J. of biol. Chem. **100**, 429 (1933).
5. HARROP, G. A., J. J. PFIFFNER, A. WEINSTEIN and W. W. SWINGLE: Science (N. Y.) **73**, 683 (1931). — Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **29**, 449 (1931/32).
- 5a. HARTMANN and BROWNELL: J. of Physiol. **93**, 655 (1930).
6. INGLE u. Mitarb.: Amer. J. Physiol. **113**, 200 (1935).
7. KENDALL, E. C., H. L. MASON, C. S. MYERS and W. D. ALLERS: J. of biol. Chem. **114**, LVII (1936).
- 7a. KENDALL, E. C., H. L. MASON and C. S. MYERS: Proc. Staff Meetings Mayo Clinic **11**, 351 (1936).
- 7b. — — HOEHN and MCKENZIE: Proc. Staff Meetings Mayo Clinic **12**, 136 (1937).
8. MASON, H. L., C. S. MYERS, E. C. KENDALL: J. of biol. Chem. **114**, 613 (1936).
- 8a. — — — J. of biol. Chem. **116**, 267 (1936).
9. PFIFFNER, J. J., H. M. VARS and A. R. TAYLOR: J. of biol. Chem. **106**, 625, 645 (1936).
10. — O. WINTERSTEINER and H. M. VARS: J. of biol. Chem. **111**, 585 (1935).
11. REICHSTEIN, T.: Helvet. chim. Acta **19**, 29, 223, 402, 979, 1107 (1936).
12. — Helvet. chim. Acta **19**, 223 (1936).
- 12a. — Helvet. chim. Acta **19**, 402 (1936).
13. — Helvet. chim. Acta **19**, 979 (1936).
14. — Helvet. chim. Acta. **19**, 1107 (1936).
15. — u. A. GOLDSCHMIDT: Helvet. chim. Acta **19**, 401 (1936).
- 15a. STEIGER, M. u. T. REICHSTEIN: Helvet. chim. Acta **20**, 817 (1937).
- 15b. — — Nature (Lond.) **139**, 925 (1937).
16. SWINGLE, W. W. and J. J. PFIFFNER: Amer. J. Physiol. **96**, 153, 164, 180 (1931). — J. of biol. Chem. **106**, 625, 639, 654 (1934). — Science (N. Y.) **71**, 321 (1930).
17. — — Amer. J. Physiol. **98**, 144 (1931).
18. — — and H. M. VARS: J. of biol. Chem. **104**, 702 (1934).

19. VERZÁR, F. u. L. LASZT: Pflügers Arch. **237**, 476 (1936).  
 20. WINTERSTEINER, O. and J. J. PFIFFNER: J. of biol. Chem. **111**, 599 (1935).  
 21. — — J. of biol. Chem. **116**, 291 (1936).  
 22. — H. M. VARS and J. J. PFIFFNER: J. of biol. Chem. **105**, 100 (1934).

*Schilddrüsenhormon.*

23. ABELIN, I.: Naunyn-Schmiedebergs Arch. **181**, 250 (1936).  
 24. — u. Mitarb.: Naunyn-Schmiedebergs Arch. **171**, 443 (1933); **175**, 146 (1934). — Klin. Wschr. **1934 I**, 940.  
 25. ANDERSON and COLLIP: Lancet **1934**, 784.  
 26. ANSELMINO, G. J. u. F. HOFFMANN: Klin. Wschr. **1933 I**, 99.  
 27. BARNES: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **29**, 680 (1932).  
 27a. — Amer. J. Physiol. **101**, 583 (1932).  
 28. BAUMANN: Z. physiol. Chem. **21**, 319 (1896).  
 29. BLUM: Dtsch. med. Wschr. **1932**, 1874.  
 30. — u. Mitarb.: Endokrinol. **13**, 250 (1933).  
 31. CANZANELLI, A., R. GUILD and C. R. HARINGTON: Biochemic. J. **29**, 1617 (1935).  
 32. — C. R. HARINGTON and S. S. RANDALL: Biochemic. J. **28**, 69 (1934).  
 33. CAVETT, J. W.: J. of biol. Chem. **100**, 26 (1933).  
 34. COLLIP, J.: Mt. Sinai Hosp. **1**, 28 (1934).  
 35. — u. Mitarb.: J. amer. med. Assoc. **104**, 965 (1935).  
 36. EITEL u. LOESER: Klin. Wschr. **1934 II**, 1742.  
 37. FOSTER, G. L.: J. of biol. Chem. **83**, 345 (1929).  
 38. GRAB, W.: Med. u. Chem. **3**, 201 (1936).  
 39. GÜRBER u. GESSNER: Naunyn-Schmiedebergs Arch. **129**, 370 (1928).  
 40. HARINGTON, C. R. and S. S. RANDALL: Biochemic. J. **23**, 373 (1929); **25**, 1032 (1932). — J. Soc. chem. Ind. **48**, 296 (1929).  
 41. HEIDELBERGER, M., S. R. SELJESKOG and W. W. PALMER: J. of biol. Chem. **101**, 433 (1933).  
 42. — and K. O. PEDERSEN: J. gen. Physiol. **19**, 95 (1935).  
 43. HEIDT, L. J.: J. of biol. Chem. **115**, 223 (1936).  
 44. KRAFT, K.: Z. physiol. Chem. **245**, 58 (1936).  
 45. LELAND, J. P. and G. L. FOSTER: J. of biol. Chem. **95**, 165 (1932).  
 46. MAGISTRIS: Naunyn-Schmiedebergs Arch. **178**, 23 (1935). — Endokrinol. **11**, 180 (1932).  
 47. OSWALD: Z. physiol. Chem. **27**, 14 (1899).  
 48. — Z. physiol. Chem. **71**, 200 (1911).  
 49. SALTER: J. clin. Invest. **14**, 691 (1935).

*Hormon der Nebenschilddrüse.*

50. BOMSKOV, C. u. Mitarb.: Klin. Wschr. **1933 I**, 944.  
 51. DYER: J. of Physiol. **1936**, 3, 4.  
 52. — J. of Physiol. **75**, 13 (1932).  
 53. HOFF, F.: Naunyn-Schmiedebergs Arch. **177**, 204 (1934).  
 54. HOFFMANN u. Mitarb.: Arch. Gynäk. **153**, 101 (1932); **156**, 459 (1934).  
 55. HOLTZ, F. u. F. KRAMER: Naturwiss. **24**, 177 (1936).  
 56. KOCHMANN: Dtsch. med. Wschr. **1934 I**, 406, 1062.  
 57. PERITZ: Dtsch. med. Wschr. **1932 II**, 1354.  
 58. ROBERTS, R. G., W. R. TWEEDY and G. H. SMULLEN: J. of biol. Chem. **112**, 209 (1935).  
 59. SIMON: Naunyn-Schmiedebergs Arch. **178**, 57 (1935).  
 60. STEWART, C. P. and G. H. PERCIVAL: Biochemic. J. **21**, 301 (1927).  
 61. TWEEDY, W. R., W. P. BELL and C. VICENS-RIOS: J. of biol. Chem. **108**, 105 (1935).  
 62. — G. H. SMULLEN and W. P. BELL: J. of biol. Chem. **116**, 163 (1936).  
 63. — and M. TORIGOE: J. of biol. Chem. **99**, 155 (1932/33).

*Hormone der Hypophyse.*

64. ANDERSON, E. M. and J. B. COLLIP: J. of Physiol. **82**, 11 (1934).  
 65. ANSELMINO, K. J. u. F. HOFFMANN: Klin. Wschr. **1931 II**, 2380.  
 65a. — — Klin. Wschr. **1934 I**, 1048, 1052.

66. ANSELMINO, K. J. u. F. HOFFMANN: Naunyn-Schmiedebergs Arch. **175**, 335 (1934).  
 67. — — Z. exper. Med. **94**, 305 (1934).  
 68. — — Klin. Wschr. **1936 I**, 999.  
 69. — — Endokrinol. **17**, 1 (1936).  
 70. — H. HEROLD u. F. HOFFMANN: Klin. Wschr. **1933 I**, 1245.  
 71. — — Z. exper. Med. **97**, 5 (1935).  
 72. — F. HOFFMANN u. H. HEROLD: Arch. Gynäk. **157**, 86 (1934). — Klin. Wschr. **1934 I**, 209, 1724.  
 73. CHASIN, P. S.: Arch. Gynäk. **162**, 476 (1936).  
 74. COLLIP, J. B., E. N. ANDERSON and THOMSON: Lancet **1933 I**, 347.  
 75. DAS, N. and B. C. GUHA: Indian J. med. Res. **21**, 765 (1934).  
 75a. — — Indian J. med. Res. **22**, 157 (1934).  
 76. — B. N. GHOSH u. B. C. GUHA: Z. physiol. Chem. **238**, 131 (1936).  
 76a. DINGEMANSE, E. u. J. FREUD: Acta Brevia neerl. **5**, 39 (1935).  
 77. EULER, H. v. u. B. ZONDEK: Skand. Arch. Physiol. (Berl. u. Lpz.) **68**, 232 (1934).  
 78. EVANS, H. M., M. E. SIMPSON and R. AUSTIN: J. of exper. Med. **58**, 545, 561 (1933).  
 79. FEVOLD and HISAW: Amer. J. Physiol. **109**, 655 (1934).  
 79a. FISCHER, F. G. u. L. ERTEL: Z. physiol. Chem. **202**, 83 (1931).  
 80. FREUDENBERG, K., E. WEISS u. H. BILLER: Z. physiol. Chem. **233**, 172 (1935).  
 81. — u. H. BILLER: Naturwiss. **24**, 523 (1936).  
 82. FUSSGÄNGER, R.: Med. u. Chem. **3**, 184 (1936).  
 83. GUHA, B. C. and P. N. CHAKRAVORTY: Indian J. med. Res. **21**, 429 (1933).  
 84. GULLAND, J. M., N. S. LUCAS, M. FREEMANN and S. S. RANDALL: Biochemic. J. **29**, 2208 (1935).  
 85. — and S. S. RANDALL: Biochemic. J. **29**, 378 (1935).  
 86. — and T. F. MACRAE: Biochemic. J. **27**, 1237, 1383 (1933).  
 87. HAUROWITZ, F., M. REISS u. J. BALLINT: Z. physiol. Chem. **222**, 44 (1933).  
 87a. JORES, A. u. H. BECK: Z. exper. Med. **97**, 622 (1936).  
 88. LYONS, W. R. and H. R. CATCHPOLE: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **31**, 305 (1934).  
 89. MAGISTRIS: Endokrinol. **11**, 176.  
 90. MCSHAN, W. H. and W. H. TURNER: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **34**, 50 (1936).  
 91. MARSHALL, P. G.: Biochemic. J. **26**, 1358 (1932). — Nature (Lond.) **130**, 170 (1933).  
 92. RIDDLE, O., R. W. BATES and S. W. DYKSHORN: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **29**, 1211 (1934).  
 93. — and F. FLEMION: Amer. J. Physiol. **87**, 110 (1928).  
 94. — and J. POLHEMUS: Amer. J. Physiol. **98**, 121 (1931).  
 95. ROWLANDS, I. W. and A. ST. PARKES: Biochemic. J. **28**, 1829 (1934).  
 96. SEALOCK, R. R. and V. DU VIGNAUD: J. of Pharmacol. **54**, 433 (1935).  
 97. STURM, A. u. W. SCHÖNING: Endokrinol. **16**, 1 (1935).

*Wirkstoffe der Epiphyse.*

98. ENGEL, P.: Z. exper. Med. **94**, 333 (1934).  
 99. — Z. exper. Med. **96**, 328 (1935).  
 100. — u. W. BUÑO: Wien. klin. Wschr. **1936 II**, 1018.  
 101. FLEISCHMANN, W. u. H. GOLDHAMMER: Klin. Wschr. **1936 I**, 1047.  
 102. ROWNTREE, L. G., J. H. CLARK, A. STEINBERG and A. M. HANSON: Endocrinology **20**, 348 (1936).

*Keimdrüsenhormone.*

- BUTENANDT, A.: Ergebnisse und Probleme in der biochemischen Erforschung der Keimdrüsenhormone. Naturwiss. **24**, 529, 545 (1936).  
 DOISY, E. A. and D. W. MACCORQUODALE: The Hormons. Ann. Rev. Biochem. **5**, 315 (1936).  
 LETTRÉ, H. u. H. H. INHOFFEN: Über Sterine, Gallensäuren und verwandte Naturstoffe, S. 233. Stuttgart: Ferdinand Enke 1936.  
 WADEHN, F.: Sexualhormone. Angew. Chem. **47**, 559 (1934).  
 WESTPHAL, U.: Keimdrüsenhormone. OPPENHEIMERS Handbuch der Biochemie der Menschen und Tiere, 2. Aufl., Ergänzungswerk, Bd. 3, S. 769. 1936.  
 ZONDEK, B.: Hormone des Ovariums und des Hypophysenvorderlappens, 2. Aufl. Wien 1935.

103. ALLEN, M. u. O. WINTERSTEINER: *Science* (N. Y.) **80**, 190 (1934). — *J. of biol. Chem.* **107**, 321 (1934).
104. — *J. of biol. Chem.* **98**, 591 (1932).
- 104a. ANDREW, R. H. and F. FENGER: *Science* (N. Y.) **84**, 18 (1936). — *Endocrinology* **20**, 563 (1936).
105. BUTENANDT, A.: *Angew. Chem.* **45**, 655 (1932).
106. — u. H. COBLER: *Z. physiol. Chem.* **234**, 218 (1935).
107. — u. H. DANNENBAUM: *Z. physiol. Chem.* **229**, 192 (1934); **237**, 57 (1935).
108. — — *Ber. dtsh. chem. Ges.* **69**, 1158 (1936).
- 108a. — u. C. GOERGENS: *Z. physiol. Chem.* **248**, 129 (1937).
109. — u. G. HANISCH: *Ber. dtsh. chem. Ges.* **68**, 1859 (1935). — *Z. physiol. Chem.* **237**, 89 (1935).
110. — u. KUDSZUS: *Z. physiol. Chem.* **237**, 75 (1935).
111. — u. L. MAMOLI: *Ber. dtsh. chem. Ges.* **67**, 1897 (1934).
112. — u. B. RIEGEL: *Ber. dtsh. chem. Ges.* **69**, 1163 (1936).
113. — u. A. SCHMIDT: *Ber. dtsh. chem. Ges.* **67**, 2088 (1934).
114. — — *Ber. dtsh. chem. Ges.* **67**, 1901 (1934).
115. — u. K. TSCHERNING: *Z. physiol. Chem.* **229**, 167, 185 (1934).
116. — — *Z. physiol. Chem.* **229**, 185 (1934).
117. — H. A. WEIDLICH u. H. THOMPSON: *Ber. dtsh. chem. Ges.* **66**, 601 (1933).
118. — u. U. WESTPHAL: *Ber. dtsh. chem. Ges.* **67**, 1440 (1934). — *Verh. dtsh. Ges. inn. Med.*, April 1934.
119. — — *Ber. dtsh. chem. Ges.* **67**, 2085 (1934).
120. — — u. W. HOHLWEG: *Z. physiol. Chem.* **227**, 84 (1934).
121. — — u. H. COBLER: *Ber. dtsh. chem. Ges.* **67**, 1611 (1934).
122. CALLOW, R. K.: *Biochem. Z.* **30**, 906 (1936).
123. CARTLAND, C. F., R. K. MEYER, L. C. MILLER and M. H. RUTZ: *J. of biol. Chem.* **109**, 213 (1935).
124. CLAUBERG: *Zbl. Gynäk.* **1930**, Nr 1. — *Klin. Wschr.* **1930 II**, 2004.
125. — THIEL u. ZIECKER: *Arch. Gynäk.* **152**, 61 (1932).
126. COHEN, S. L. u. G. F. MARRIAN: *Biochemic. J.* **30**, 57 (1936).
127. — — and A. D. ODELL: *Biochemic. J.* **30**, 2250 (1936).
128. COOK, J. W. u. Mitarb.: *Nature* (Lond.) **133**, 377 (1934). — *J. chem. Soc. (Lond.)* **1934**, 653; **1935**, 445.
129. — — *Nature* (Lond.) **131**, 56 (1933). — *Naturwiss.* **21**, 222 (1933). — *Proc. roy. Soc. Lond. B* **114**, 286 (1934).
130. — and ROE: *Chem. a. Ind.* **54**, 501 (1935).
131. CURTIS, J. M., D. W. MACCORQUODALE, S. A. THAYER and E. A. DOISY: *J. of biol. Chem.* **107**, 191 (1934).
132. DALMER, O., F. WERDER, H. HONIGMANN u. K. HEYNS: *Ber. dtsh. chem. Ges.* **68**, 1814 (1935).
133. DAVID, K., E. DINGEMANSE, I. FREUD u. E. LAQUEUR: *Z. physiol. Chem.* **233**, 281 (1935).
134. DEANESLY, R. u. A. ST. PARKES: *Biochemic. J.* **30**, 291 (1936).
135. DEULOFEN, V. and J. FERRARI: *Nature* (Lond.) **133**, 835 (1934).
136. DIRSCHERL, W.: *Z. physiol. Chem.* **237**, 52 (1935).
137. — u. F. HANUSCH: *Z. physiol. Chem.* **233**, 13 (1935).
- 137a. DODDS, E. C., W. LAWSON: *Nature* (Lond.) **139**, 627 (1937).
138. DOISY, E. A., D. W. MACCORQUODALE and S. A. THAYER: *Weekly Bull. St. Louis med. Soc.* **29**, (1935).
139. FERNHOLZ, E.: *Liebigs Ann.* **507**, 128 (1933).
140. — *Ber. dtsh. chem. Ges.* **67**, 2027 (1934).
141. — u. P. N. CHAKRAVORTY: *Ber. dtsh. chem. Ges.* **67**, 2021 (1934).
142. FRIEDMANN, E.: *Nature* (Lond.) **135**, 622 (1935).
143. GALLAGHER, T. F. and F. C. KOCH: *J. of biol. Chem.* **84**, 495 (1929). — *J. of Pharmacol.* **40**, 337 (1930).
144. GLASER u. HAEMPEL: *Endokrinol.* **2**, Nr 2 (1932). — *Pflügers Arch.* **229**, 1 (1931).
145. HARTMANN, M. u. A. WETZSTEIN: *Helvet. chim. Acta* **17**, 878, 1365 (1934).
146. HÄUSSLER, E. P.: *Helvet. chim. Acta* **17**, 531 (1934).



147. JONGH, S. E. DE, S. KOBER u. E. LAQUEUR: *Biochem. Z.* **270**, 17 (1934).  
 148. LAQUEUR, E., K. DAVID, E. DINGEMANSE et J. FREUD: *Acta brevia neerl.* **1935**, 84.  
 149. LOEWE u. VOSS: *Klin. Wschr.* **1930 I**, 461. — *Arch. f. exper. Path.* **159**, 543 (1931).  
 150. MACCORQUODALE, D. W. u. Mitarb.: *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **32**, 1182 (1935).  
 150a. — *J. of biol. Chem.* **115**, 435 (1936).  
 151. MARKER, R. E., O. KAMM, TH. S. OAKWOOD and J. F. LAUCIUS: *J. amer. chem. Soc.* **58**, 1503 (1936).  
 152. MARRIAN, G. F. and S. L. COHEN: *J. Soc. chem. Ind.* **54**, 1025 (1935).  
 153. MIESCHER, K., A. WETTSTEIN u. E. TSCHOPP: *Schweiz. med. Wschr.* **1936 I**, 310.  
 154. — — — *Biochemic. J.* **30**, 1970 (1936).  
 155. MOORE and GALLAGHER: *Amer. J. Physiol.* **89**, 388 (1927).  
 156. — HUGHES and GALLAGHER: *Amer. J. Anat.* **45**, 109 (1930).  
 157. NEUHAUS, A.: *Z. Kristallogr., Kristallgeom., Kristallphys., Kristallchem.* **90**, 415 (1935).  
 158. OGATA and HIRANO: *J. pharmacol. Soc. Japan* **54**, 11, 199 (1934).  
 158a. RUZICKA, L. u. KÄGI: *Helvet. chim. Acta* **19**, 842 (1936).  
 159. RUZICKA, L. u. H. R. ROSENBERG: *Helvet. chim. Acta* **19**, 357 (1936).  
 160. — M. W. GOLDBERG, J. MEYER, H. BRÜNGGER, E. EICHENBERGER: *Helvet. chim. Acta* **17**, 1395 (1934).  
 161. — A. WETTSTEIN: *Helvet. chim. Acta* **18**, 1264 (1935).  
 162. — — *Helvet. chim. Acta* **19**, 114 (1936).  
 163. SCHWENK, E. u. F. HILDEBRANDT: *Naturwiss.* **20**, 658 (1932).  
 164. — — *Naturwiss.* **21**, 177 (1933).  
 165. SCHÖLLER, W., E. SCHWENK u. F. HILDEBRANDT: *Naturwiss.* **21**, 286 (1933).  
 166. — A. SERINI u. M. GEHRKE: *Naturwiss.* **23**, 337 (1935).  
 167. SLOTTA, K. H., H. RUSCHIG u. E. FELS: *Biochem. Z.* **67**, 1270, 1624, 1947 (1934). — *Klin. Wschr.* **1934 II**, 1207. — *Z. physiol. Chem.* **228**, 207 (1934). — *Helvet. chim. Acta* **17**, 1361 (1934).  
 168. TSCHERNING, K.: *Angew. Chem.* **1936**, 11.  
 169. WEYLAND, H. u. W. GRAB: *Med. u. Chem.* **3**, 173 (1936).  
 169a. WINTERSTEINER, O.: *J. amer. chem. Soc.* **59**, 765 (1937).  
 170. — E. SCHWENK and B. WHITMAN: *Proc. exper. Biol. a. Med.* **32**, 1087 (1935).  
 170a. — — H. HIRSCHMANN and B. WHITMAN: *J. amer. chem. Soc.* **58**, 2652 (1936).  
 171. ZIMMERMANN, W.: *Z. physiol. Chem.* **245**, 47 (1936).  
 172. ZONDEK, B.: *Nature (Lond.)* **133**, 209, 494 (1934).

*Hormon der Bauchspeicheldrüse.*

- HILL, D. W. and FR. O. HOWITT: *Insulin: its production, purification and physiological action.* London: Hutchinson 1936.
173. BRAUN, C. E. and F. M. REES: *J. chem. Educ.* **12**, 453 (1935).  
 174. BÜRGER, M. u. W. BRANDT: *Z. exper. Med.* **96**, 375 (1935).  
 175. CROWFOOT, D.: *Nature (Lond.)* **135**, 591 (1935).  
 176. FREUDENBERG, K.: *Techn. Ind. Schweiz. Chem.-Ztg* **1935**, 33.  
 177. — u. T. WEGMANN: *Z. physiol. Chem.* **233**, 159 (1935).  
 178. GAUNT, W. E. and A. WORMALL: *Biochemic. J.* **30**, 1915 (1936).  
 179. GRAY, P. A.: *Endocrinology* **20**, 461 (1936).  
 180. HAGEDORN and H. JENSEN: *J. amer. med. Assoc.* **106**, 177 (1936).  
 181. HERMAN u. KASSOWITZ: *Naunyn-Schmiedebergs Arch.* **179**, 524 (1935).  
 182. HOPKINS, S. J. and A. WORMALL: *Nature (Lond.)* **134**, 290 (1934).  
 183. JENSEN, H. and E. A. EVANS: *J. of biol. Chem.* **108**, 1 (1935).  
 184. — — W. D. PENNINGTON and E. D. SCHOCK: *J. of biol. Chem.* **114**, 199 (1936).  
 185. — and O. WINTERSTEINER: *J. of biol. Chem.* **98**, 281 (1932).  
 186. KERR, R. B., C. H. BEST, W. R. CAMPBELL and A. A. FLETSCHER: *Canad. med. Assoc. J.* **34**, 400 (1936).  
 187. LABBÉ, H.: *Canad. med. Assoc. J.* **34**, 141 (1936).  
 188. SANTENOISE u. Mitarb.: *C. r. Acad. Sci. Paris* **190**, 519 (1937).

189. SCHOCK, E. D., H. JENSEN and L. HELLERMAN: J. of biol. Chem. **111**, 553 (1935).  
 190. SCOTT, D. A.: Biochemic. J. **28**, 1592 (1934); **29**, 1048 (1935).  
 191. — and A. M. FISHER: Biochemic. J. **29**, 1048 (1935).  
 191a. STERN, K. G. and A. WHITE: J. of biol. Chem. **117**, 95 (1937).

*Wirkstoffe der Thymusdrüse.*

192. EINHORN, N. H. and L. G. ROWNTREE: Endocrinology **20**, 342 (1936).  
 193. ROWNTREE, L. G., J. H. CLARK and A. M. HANSON: Science (N. Y.) **80**, 274 (1934).

*Wirkstoffe des Dünndarms. Kreislaufwirksame Stoffe.*

194. ÅHREN, G.: Skand. Arch. Physiol. (Berl. u. Lpz.) **70**, 10 (1934).  
 195. BAYLISS and STARLING: J. of Physiol. **28**, 325 (1902).  
 196. EULER, U. S. v.: Skand. Arch. Physiol. (Berl. u. Lpz.) **73**, 142 (1936).  
 197. — Naunyn-Schmiedebergs Arch. **181**, 181 (1936).  
 198. KOKAS, E. v. u. G. v. LUDÁNY: Pflügers Arch. **234**, 182 (1934).  
 199. LIM, R. K. S., S. M. LING and A. C. LIU: Chin. J. Physiol. **8**, 29 (1934).  
 200. LUDÁNY, G. v.: Klin. Wschr. **1935 I**, 123.  
 201. SCHULTZ, F.: Med. u. Chem. **2**, 177 (1934).

III. Phytohormone.

- ALBERS, H.: Pflanzliche Wuchsstoffe. OPPENHEIMERS Handbuch der Biochemie des Menschen und der Tiere, 2. Aufl., Ergänzungswerk, Bd. 3, S. 815. 1936.  
 KÖGL, F.: Über Wuchsstoffe der Auxin- und der Biosgruppe. Ber. dtsh. chem. Ges. A **68**, 16 (1935).  
 — Über pflanzliche Wuchshormone. Sv. kem. Tidskr. **48**, 146 (1936).  
 THIMANN, K. V.: Growth Substances in Plants. Ann. Rev. Biochem. **4**, 545 (1935).
1. AMAND, A.: Cellule **20**, 225 (1902); **21**, 329 (1904).
  2. BOULLENNE, R. et F. WENT: Ann. Jard. bot. Buitenzorg **43**, 1 (1933).
  3. BOYSEN-JENSEN, P.: Ber. dtsh. bot. Ges. **28** (1910).
  4. — Biochem. Z. **236**, 205 (1931).
  5. — Biochem. Z. **239**, 243 (1931). — Planta (Berl.) **20**, 688 (1933).
  6. BRAUNER, L.: Jb. Bot. **66** (1927); **68** (1928).
  7. BRUINS, H. R.: Diss. Utrecht 1922.
  8. BURGEFF, H.: Ber. dtsh. bot. Ges. **52**, 384 (1934).
  9. CHOLODNY, N.: Ber. dtsh. bot. Ges. **42**, 356 (1924).
  10. — Jb. Bot. **65**, 447 (1926).
  11. COPPING, A. M.: Biochemic. J. **23**, 1050 (1929).
  12. CRIEGEE, R.: Ber. dtsh. chem. Ges. **64**, 260 (1931); **65**, 1770 (1932). — Liebigs Ann. **495**, 211 (1932); **507**, 159 (1933).
  13. DEVLOV, R.: Cellule **23**, 363 (1906).
  14. DITTMAR, C.: Biochem. Z. **279**, 99 (1935).
  15. EASTCOTT, E. V.: Proc. roy. Soc. Canada III **17**, 157 (1923).
  16. — J. physiol. Chem. **32**, 1094 (1928).
  17. EULER, H. v. u. Mitarb.: Z. physiol. Chem. **114**, 4 (1921); **115**, 155 (1921); **140**, 146 (1921).
  18. EULER, H. v. u. Mitarb.: Ark. Kemi (schwed.) B **11**, 39 (1933).
  19. EYKMAN: Geneesk. Tijdschr. Nederl. Indië **36**, 214 (1896).
  20. FARRELL, Z. N.: Trans. roy. Soc. Canada III **29**, 167 (1935).
  21. FULMER, E. J., W. W. DUECKER and V. E. NELSON: J. amer. chem. Soc. **46**, 723 (1924).
  - 22a. HARTELIUS, V.: Biochem. Z. **261**, 76 (1933).
  - 22b. — Biochem. Z. **261**, 89 (1933).
  23. HAWORTH: Die Konstitution der Kohlenhydrate, S. 25. Dresden 1932.
  24. KARRER, P., F. BENZ, R. MORF, H. RAUDNITZ, M. STOLL u. T. TAKAHASHI: Helvet. chim. Acta **15**, 1399 (1932).
  25. KÖGL, F.: Angew. Chem. **46**, 469 (1933).
  26. — Ber. A **68**, 16 (1935).
  27. — Z. Krebsforsch. **40**, 203.
  28. — u. H. ERXLEBEN: Z. physiol. Chem. **227**, 51 (1934).

29. KÖGL, F. u. H. ERXLEBEN: Z. physiol. Chem. **235**, 181 (1935).
30. — — u. A. J. HAAGEN-SMIT: Z. physiol. Chem. **216**, 31 (1933).
31. — — — Z. physiol. Chem. **225**, 215 (1934).
32. — and A. J. HAAGEN-SMIT: Proc. Akad. Wetensch. Amsterd. **34**, 1411 (1931).
33. — — Z. physiol. Chem. **243**, 209 (1936).
34. — — u. H. ERXLEBEN: Z. physiol. Chem. **214**, 241 (1932).
35. — — — Z. physiol. Chem. **228**, 90, 104 (1934).
36. — — u. C. J. VAN HULSEN: Z. physiol. Chem. **241**, 17 (1936).
37. — — u. B. TÖNNIS: Z. physiol. Chem. **220**, 162 (1933).
38. — u. W. VAN HASSELT: Z. physiol. Chem. **243**, 189 (1936).
39. — — Z. physiol. Chem. **242**, 74 (1936).
40. — u. D. G. F. R. KOSTERMANN: Z. physiol. Chem. **228**, 113 (1934).
41. — — Z. physiol. Chem. **235**, 201 (1935).
42. — C. KONINGSBERGER u. H. ERXLEBEN: Z. physiol. Chem. **244**, 266 (1936).
43. — u. B. TÖNNIS: Z. physiol. Chem. **242**, 43 (1936).
44. KOSSOWICZ, A.: Z. landw. Verwuchswes. Österr. **6**, 27 (1903); **9**, 688 (1906).
45. LASH MILLER, W.: J. amer. chem. Soc. **55**, 1502 (1933).
46. — Proc. roy. Soc. Canada III, **28**, 185 (1934).
47. — Proc. roy. Soc. Canada III **29**, 163 (1935).
48. — u. G. H. W. LUCAS: Science (N. Y.) **59**, 197 (1924).
49. LIEBIG, J. v.: Ann. Chim. et Phys., IV. Serie **23**, 5 (1871).
50. LUCAS, G. H. W.: J. physic. Chem. **28**, 1180 (1924).
51. MASCHMANN, S. u. F. LAIBACH: Biochem. Z. **255**, 446 (1932). — Naturwiss. **21**, 517 (1933).
52. MEESTERS, A.: Proc. Akad. Wetensch. Amsterd. **39**, 91 (1936).
53. NIELSEN, N.: Jb. Bot. **73**, 125 (1930).
54. — Biochem. Z. **237**, 244 (1931).
55. OVERBEEK, J. VAN: Proc. Akad. Wetensch. Amsterd. **35**, 1325 (1932).
56. PAAL, A.: Ber. bot. Ges. **32** (1914).
57. PASTEUR, L.: Ann. Chim. et Phys., III. Serie **58**, 323 (1860).
58. READER, V.: Biochemic. J. **21**, 904 (1927).
59. SCHOPFER, W. H.: Arch. Mikrobiol. **6**, 510 (1935). — Z. Vitaminforsch. **4**, 187 (1935).
60. SKOOG, F. u. K. V. THIMANN: Proc. nat. Acad. Sci. U.S.A. **20**, 480 (1934).
61. THIMANN, K. V.: J. of biol. Chem. **109**, 279 (1935).
62. — Proc. Akad. Wetensch. Amsterd. **38**, 896 (1935).
63. — u. KOEPLI: Naturwiss. **135**, 101 (1935).
64. — and F. SKOOG: Proc. nat. Acad. Sci. U.S.A. **19**, 714 (1933). — Proc. roy. Soc. Lond. B **114**, 317 (1934).
65. — u. F. W. WENT: Proc. Akad. Wetensch. Amsterd. **37**, 456 (1934).
66. THOLIN, T.: Z. physiol. Chem. **115**, 235 (1921).
67. UYLDERT, J. E.: Proc. Akad. Wetensch. Amsterd. **31** (1927).
68. WENT, F. W.: Diss. Utrecht 1927.
69. — Wuchsstoff und Wachstum. Diss. Utrecht 1927.
70. — Rec. Trav. bot. néerl. **29**, 1 (1928).
71. — Proc. Akad. Wetensch. Amsterd. **32**, 35 (1929); **37**, 445 (1934).
72. — Proc. Akad. Wetensch. Amsterd. **37**, 547 (1934).
73. WEY, H. G. VAN DER: Rec. Trav. bot. néerl. **29**, 379 (1932).
74. WILDERS, E.: Cellule **18**, 313 (1901).
75. WILLIAMS, R. J. u. Mitarbeiter: J. amer. chem. Soc. **49**, 227 (1927); **51**, 2764 (1929); **53**, 783 (1931).
76. — M. E. WARNER and R. R. ROEHM: J. amer. chem. Soc. **51**, 2764 (1929).
77. — u. Mitarbeiter: J. amer. chem. Soc. **55**, 2912 (1933).

# III. Morphologische Veränderungen durch parenterale Eiweißzufuhr<sup>1</sup>.

Von

H. HEINLEIN-Köln.

## Inhalt.

	Seite
I. Einleitung . . . . .	274
II. Organe und Eiweißstoffwechsel . . . . .	275
III. Speicherzellensystem und parenterale Eiweißzufuhr . . . . .	276
IV. Parenterale Eiweißzufuhr und Störungen im Eiweißstoffwechsel . . . . .	281
V. Parenterale Eiweißzufuhr und Thrombose . . . . .	288
VI. Parenterale Eiweißzufuhr und Entzündung . . . . .	291
1. Lokale anaphylaktische Entzündung . . . . .	291
2. Fernwirkungen. . . . .	310
3. Cytotoxine . . . . .	320
4. Arteigenes und körpereigenes Serum . . . . .	325
VII. Parenterale Eiweißzufuhr und degenerative Prozesse . . . . .	328
VIII. Bedeutung der anaphylaktischen Reaktion . . . . .	330
IX. Entstehung der anaphylaktischen Entzündung . . . . .	333
X. Praktische Bedeutung der parenteralen Eiweißzufuhr und ihre morphologische Grundlage . . . . .	340
Literatur . . . . .	342

## I. Einleitung.

Die parenterale Eiweißzufuhr spielt seit vielen Jahren sowohl im Experiment als auch in der Therapie eine bedeutende Rolle. Das Experiment sollte Aufklärung bringen über die Beziehungen von Organen und Organsystemen zum Eiweißstoffwechsel, sowie über die kausale und formale Genese zahlreicher Krankheiten, die man mit einer Störung des Eiweißstoffwechsels in Verbindung brachte. Die therapeutische Anwendung von parenteraler Eiweißzufuhr läßt sich seit der bakteriologischen Ära verfolgen, seit jener Zeit, wo durch die Untersuchungen der großen Bahnbrecher wie KOCH, BEHRING usw. gezeigt wurde, daß auf die Einbringung von Antigenen im Organismus Antikörper entstehen, die spezifisch aufeinander eingestellt sind. Daraus ergab sich die Lehre von der spezifischen Therapie, der sich in neuerer Zeit die unspezifische Therapie zur Seite gestellt hat. Es ist klar, daß sich sowohl bei der experimentellen als auch bei der therapeutischen Eiweißzufuhr sehr frühzeitig die Frage erhob, was mit dem zugeführten Eiweiß geschieht, welche Organe sich mit der Verarbeitung dieses Eiweißes befassen und ob und in welcher Weise sie dabei selbst Veränderungen erfahren.

Es ist klar, daß dabei die Untersuchungen, die aus experimentellen Gründen, und solche, die zu therapeutischen Zwecken angestellt wurden, sich gegenseitig

<sup>1</sup> Aus dem Pathologischen Institut der Universität Köln.

überkreuzten und ergänzten. Denn einerseits wurden die im Experiment gefundenen Tatsachen auch therapeutisch zu verwerten gesucht, und andererseits wollte man therapeutische Ergebnisse durch das Experiment stützen und unterbauen.

Wenn ich im folgenden den Versuch machte eine Übersicht zu geben über die morphologischen Veränderungen, die auf parenterale Eiweißzufuhr erfolgen, so handelt es sich dabei in erster Linie um Veränderungen, die auf experimentellem Wege erzielt wurden, wobei die verschiedensten Eiweißarten benützt wurden.

Überblickt man die Ergebnisse morphologischer Untersuchungen über die Organveränderungen nach parenteraler Eiweißzufuhr, so läßt sich zeigen, daß Beziehungen zu allen großen Gebieten der allgemeinen Pathologie bestehen: zu Störungen des Stoffwechsels sowohl wie zu Störungen des Kreislaufes, zur Entzündung wie zum pathologischen Wachstum. Bevor ich aber die Beziehungen zu diesen einzelnen Gebieten aufzudecken versuche, sei einiges über die Organe gesagt, deren Beziehungen zum Eiweißstoffwechsel bekannt sind, zum Teil auch nur vermutet werden.

## II. Organe und Eiweißstoffwechsel.

Als Organe, die regulierend in den Eiweißstoffwechsel eingreifen, werden vor allem genannt: Leber, Knochenmark, Milz und Reticuloendothel.

Daß die Leber im Eiweißstoffwechsel eine beträchtliche Rolle spielt, das kann wohl keinem Zweifel unterliegen. Besonders weisen darauf hin die Untersuchungen von BERG, STÜBEL u. a. über Eiweißmast. Es konnte hierbei gezeigt werden, daß bei längerdauernder Zufuhr großer Eiweißmengen ein Teil von diesem Eiweiß in den Leberzellen gespeichert wird. Man darf also wohl annehmen, daß die Leber im Eiweißstoffwechsel eine ganz ähnliche wichtige Rolle spielt wie im Fett- und Kohlehydratstoffwechsel.

Nach der Meinung zahlreicher Autoren soll sie vor allem auch eine wichtige Funktion in der Produktion der Plasmaeiweiße besitzen. Besonders amerikanische Forscher, wie WHIPPLE, MANN und MAGATH, um nur einige wichtige Namen zu nennen, versuchen zu beweisen, daß allein der Leber diese Funktion zukommt, und die Experimente von MANN und MAGATH mit der Leberextirpation bei Hunden, wodurch sie eine Verringerung des Bluteiweißes mit völligem Fehlen des Fibrinogens erzielten, sind ja zweifellos sehr eindrucksvoll und scheinen zunächst dafür zu sprechen, daß allein die Leber die Bluteiweißkörper reguliert. Aber man darf nicht vergessen, daß von anderen Forschern, vor allem MORAWITZ, REHN, JÜRGENS u. a. sehr wichtige Gegenstände ins Feld geführt werden, die gegen die alleinige Bedeutung der Leber sprechen. So beschreibt, um nur ein Beispiel zu nennen, JÜRGENS einen Fall von hochgradiger Knochenmarkscarcinose, wo es zu völligem Fibrinogenmangel kam, ohne daß die Leber dabei irgendwelche Veränderungen zeigte. JÜRGENS sieht das ganz folgerichtig als einen Beweis gegen die Rolle der Leber und für die Bedeutung des Knochenmarks im Sinne der Theorie von MORAWITZ an, der einzig und allein dem Knochenmark produzierende und regulierende Funktion für die Bluteiweißkörper zuschrieb. Standen sich so die Vertreter dieser beiden Richtungen in scharfem Gegensatz gegenüber, so fehlte es auch nicht an Stimmen, die auch der Milz eine gewisse Funktion im Eiweißstoffwechsel zuschrieben, und vor

allen auch an solchen, die eine vermittelnde Stellung einnahmen und einem System, das den verschiedenen genannten Organen gemeinsam ist, die größte Bedeutung zuschreiben, nämlich dem Reticuloendothelsystem.

### III. Speicherzellensystem und parenterale Eiweißzufuhr.

Seitdem ASCHOFF und seine Mitarbeiter in Fortsetzung der Untersuchungen METSCHNIKOFFS, RANVIERS, RIBBERTS, bestimmte Zellarten unter dem Begriff des reticuloendothelialen Stoffwechselapparates zusammengefaßt haben, ist darüber ein Schrifttum entstanden, das fast unübersehbar angeschwollen ist. Der Begriff dieses R.E.S. ist ein recht dehnbarer, da entscheidend für die Zusammenfassung bestimmter Zellen in diesem System allein ihre Fähigkeit ist kolloidale Stoffe zu speichern. Nun unterliegt es aber gar keinem Zweifel, daß die Speicherfähigkeit abhängig ist von der Art des zugeführten Stoffes und von seiner Menge, und daß sich daraus sehr wechselnde Speicherungen ergeben. PFEIFFER hat aus der Einsicht heraus, daß es sich bei diesen Zellen weniger um eine morphologische als um eine funktionelle Einheit handelt, den Vorschlag gemacht für das R.E.S. die Bezeichnung „Speicherzellensystem für elektro-negative Kolloide“ einzuführen. Diese Bezeichnung hat sich, obwohl sie zweifellos viel zutreffender ist, jedoch nicht durchzusetzen vermocht. Wenn wir uns an die Nomenklatur von ASCHOFF halten, so können wir mit ihm ein Reticuloendothel im engeren Sinne und ein Reticuloendothel im weiteren Sinne unterscheiden. Unter dem R.E.S. im engeren Sinne sind dabei zu verstehen: 1. die Reticulumzellen der Milzpulpa, der Rindenknötchen und der Markstränge der Lymphknoten und des übrigen lymphatischen Gewebes. 2. die Reticuloendothelien der Lymphsinus der Lymphknoten, der Blutsinus der Milz, der Capillaren der Leberläppchen (KUPFFERSche Sternzellen), der Capillaren des Knochenmarks, der Nebennierenrinde und der Hypophyse.

Diese beiden Gruppen faßt ASCHOFF zusammen aus der Erwägung heraus, daß aus beiden Zellarten gleichzeitig Endothelzellen und Reticulumzellen hervorgehen können. Beide Zellarten zeichnen sich durch rasche und starke Speicherung aus. Zum R.E.S. im weiteren Sinne gehören dann: 3. die Histiocyten, wie von ASCHOFF die beweglichen Bindegewebszellen, die Plasmacyten RANVIERS, im Gegensatz zu den fixen Bindegewebszellen, den Bindegewebsbildern (Fibroblasten bzw. Fibrocyten) genannt werden.

4. Die Splenocyten der Milzpulpa und die Monocyten des strömenden Blutes (Bluthistiocyten), die aus der Gruppe 3 (den Histiocyten) und 2 (den Reticuloendothelien) hervorgehen.

Bei hochgetriebener Speicherung nehmen schließlich auch noch die Endothelien der Blut- und Lymphgefäße, sowie die Fibrocyten teil. Da diese beiden Zellgruppen für gewöhnlich jedoch nicht oder nur schwer speichern, so glaubte ASCHOFF sie nicht zum R.E.S. rechnen zu sollen, zumal sie sich auch sonst funktionell anders verhalten sollen. Ferner werden nicht zugerechnet die epithelialen Stützsubstanzen: die Reticulumzellen des Thymus, die Gliazellen des Gehirns. Ebenso bleiben die Wandzellen der großen Körperhöhlen (Pleura, Peritoneum, Meningen) unberücksichtigt, obwohl diese sehr gut speichern.

Man sieht daraus, daß es bei dieser Einteilung, selbst wenn man das funktionelle Moment ganz in den Vordergrund schiebt, doch nicht ganz ohne eine

gewisse Willkür abgeht. SIEGMUND hält sich auch deshalb nicht an die ASCHOFFsche Einteilung, sondern vertritt die Meinung, daß es sich bei dem Speicherzellensystem nicht um eine starre anatomische, sondern um eine fließende funktionelle Struktur handelt. Die Ausdehnung des Speicherzellensystems ist nach ihm keine Konstante, sondern abhängig von der funktionellen Beanspruchung, geknüpft an die Überschwemmung des Resorptionsgebietes mit abbaufähigen Eiweißstoffen. So können Speicherzellen sowohl aus den ganz indifferenten, pluripotenten mesenchymalen Keimlagern als auch aus bereits weiter entwickelten, aber noch differenzierungsfähigen ruhenden Elementen des lockeren Bindegewebes gebildet werden. Diese gesamte differenzierungsfähige Grundsubstanz bezeichnet SIEGMUND als „aktives Mesenchym“. Diese ruhenden Mesenchymzellen können nach SIEGMUND in Abhängigkeit von der Funktion umgewandelt werden in Histiocyten, ja in Blutstammzellen mit sekundärer Umwandlung in Lymphocyten und Leukocyten. Wenn auch diese letztere Hypothese der Umwandlung von Mesenchymzellen in Blutstammzellen, in Leukocyten und Lymphocyten, die in ähnlicher Form auch von MARCHAND, HERZOG u. a. vertreten wurde, heute wenig Anhänger mehr haben dürfte, so ist es dagegen sicher, daß in fast allen Organen bei gesteigerter Tätigkeit und infolgedessen gesteigertem Stoffwechsel eine Umformung ruhender Mesenchymzellen in stark färbbare Histiocyten vor sich geht. Man kann dies beobachten im Darm während des Verdauungsvorganges, im Stroma der Uterusschleimhaut während des Prämenstruums und der Gravidität, bei allen entzündlichen Prozessen und gesteigerten Wachstumsvorgängen. Ob solche Histiocyten auch noch aus den faserbildenden Fibroblasten (Fibrocyten) gebildet werden können, das ist dagegen sehr umstritten.

Diese Histiocyten erscheinen in geringer Menge als Bluthistiocyten oder Monocyten im strömenden Blut. Bei hochgetriebener Speicherung werden sie aber in solchen Mengen in das Blut eingeschwemmt, daß man von Monocytenschauern sprechen kann.

Daß das Speicherzellensystem am Eiweißstoffwechsel namhaft beteiligt ist, darauf haben PFEIFFER und STANDENATH hingewiesen. Besonders ist dies der Fall, wenn das Eiweiß parenteral zugeführt wird. PFEIFFER und STANDENATH suchten das Schicksal von so zugeführtem Eiweiß dadurch zu klären, daß sie Mäusen Rinderglobulin bzw. -albumin intraperitoneal einspritzten, das sie vorher mit speicherungsfähigen Farbstoffen gefärbt hatten. Die Färbung mit Rosé bengale und Eosin erwies sich jedoch als zu schwach als daß sie damit die angefärbten Eiweißstoffe in den speichernden Zellen mit Sicherheit mikroskopisch nachweisen konnten. Erst SCHULEMANN und SIEGMUND ist es gelungen, die Speicherorte der Eiweißsubstanzen nachzuweisen, indem sie nach der parenteralen Einverleibung mit basischen Farbstoffen vital überfärbten. Dabei stellte sich heraus, daß Eiweißstoffe in gleicher Weise wie andere negativ geladene Kolloide, etwa Farbstoffe, gespeichert werden. Die negative Aufladung ist offenbar die Grundbedingung für die Speicherung. Eiweißstoffe sind zwar Neutralkolloide, werden aber in der leicht alkalischen Lösung des Blutes und der Gewebssäfte relativ negativ aufgeladen und wandern zur Anode. Solche natürliche Anoden im Organismus sind die Speicherzellen.

Es dürfte wohl die Vorstellung richtig sein, daß für die Aufnahme der Eiweißstoffe in den Speicherzellen dieselben Gesetze gelten wie für andere elektro-negative Kolloide. JANCSÓ konnte bei Durchströmungsversuchen der über-

lebenden Rattenleber mit verschiedenen kolloidalen Lösungen zeigen, daß die Speicherung in zwei Phasen verläuft. In der ersten Phase kommt es zur Anreicherung und zur Adsorption des Kolloids an der Oberfläche der Speicherzellen. Durch die Untersuchungen von OKUNEFF, wonach speicherbare Substanzen an der Grenze zweier flüssiger Phasen die Oberflächenspannung herabsetzen, werden diese Vorstellungen von der Oberflächenaktivität der Speicherzellen gestützt.

In der zweiten Phase erfolgt dann die vakuoläre Speicherung der an der Oberfläche haftenden Substanzen in das Innere der Zelle. Nun muß man allerdings sagen, daß die Art der Speicherung auch hochgradig von den injizierten Stoffen abhängig ist. Wir wissen nämlich aus den Untersuchungen von ANITSCHKOW, PFEIFFER, STANDENATH, SCHITTENHELM u. a., daß für die mehr oder weniger diffusiblen, semikolloidalen und kolloidalen Lösungen neben der geschilderten granulären Speicherung in den Speicherzellen der Blutgefäße, die von SIEGMUND als Uferzellen bezeichnet werden, auch noch eine andere Form der Abwanderung aus der Blutbahn in Frage kommt. Ein Großteil dieser Substanzen geht durch die Gefäße hindurch und imbibierte in diffuser Form das Bindegewebe. Auch in der Wand größerer Gefäße werden sie in der Zwischensubstanz an der Oberfläche der elastischen Fasern adsorbiert und in den Gefäßwandzellen gespeichert. Es ist durchaus wahrscheinlich, daß auch höher molekulare Eiweißstoffe in dieser Form wenigstens teilweise gespeichert werden. Dafür spricht unter anderem die pathologische Ablagerung von Eiweiß in der intercellulären Bindegewebsmasse, wie sie bei der Amyloidose in Erscheinung tritt, worüber später noch zu reden sein wird.

Weniger klar ist es, was aus den Eiweißstoffen nach ihrer Aufnahme in den Speicherzellen wird. Die Annahme liegt wohl sehr nahe, daß sie in den Zellen abgebaut werden, unter der Einwirkung von Fermenten und daß so aus den großen Eiweißmolekülen kleinere Moleküle (Peptide, Aminosäuren) entstehen. Eine solche Ansicht wurde besonders von v. GAZA und SIEGMUND vertreten. Weiter sprachen für eine solche chemische Stoffwechselbeteiligung auch Untersuchungen von KOTAKE, MOSAI und MORI, wonach die Speicherzellen an der oxydativen, aber nicht an der hydrolytischen Desaminierung der Aminosäuren beteiligt sind. Auf die sehr wichtige Frage, welche Bedeutung dieser Abbau und die Entstehung von Spaltprodukten für den Organismus besitzt, werde ich später noch eingehen. Es ist aber auch denkbar, daß ein gewisser Umbau des aufgenommenen Eiweißes stattfindet und daß so bestimmte Eiweißkörper gebildet werden, die an das Blut abgegeben werden. Für eine solche sekretorische Tätigkeit spricht nach SIEGMUND die Ausstoßung stark färbbarer Tropfen bei eiweißverdauenden Zellen. Man könnte sich so vorstellen, daß ein Teil der Bluteiweißzunahme, die man nach parenteraler Eiweißzufuhr findet (BERGER, STARLINGER, HEINLEIN), wobei hauptsächlich die grobdispersen Anteile (Fibrinogen, Globuline) beteiligt sind, hierauf zurückzuführen ist. Tatsächlich sind ja eine große Anzahl von Forschern der Ansicht, daß das Bluteiweiß im Speicherzellensystem gebildet wird (LECZLER und PAULICZKY, SIEGMUND, HEINLEIN). Man darf dabei allerdings nicht annehmen, daß die Vermehrung der Bluteiweißkörper etwa nur auf den Umbau der zugeführten Eiweißstoffe zurückzuführen wäre. Eine solche Meinung wäre schon deshalb irrig, weil die Menge des entstehenden Bluteiweißes in gar keinem Verhältnis zu den injizierten Eiweißkörpern steht. Es wäre



aber denkbar, daß das zugeführte Eiweiß einen Anreiz zu vermehrter Bildung gibt. Auf eine andere Möglichkeit soll noch weiter unten eingegangen werden.

Mit dieser Rolle des Speicherzellensystems im Eiweißstoffwechsel hängt aber zweifellos auch seine Bedeutung für die Immunologie zusammen. Es ist unmöglich, hier auf alle die zahlreichen Arbeiten einzugehen, die alle dieses Thema behandeln. Ausführlich berichtet darüber JUNGBLUTH.

Zahlreiche Untersucher haben versucht die Antikörperbildung durch Blockade des R.E.S. auszuschalten. Wenn sich dies auch als unmöglich erwiesen hat, so hat sich andererseits auch gezeigt, daß man durch Zufuhr großer Speichermengen die Antikörperproduktion hemmen und durch kleine Mengen fördern kann. Das spricht jedenfalls dafür, daß das Speicherzellensystem etwas mit der Antikörperbildung zu tun hat. Es liegen die Verhältnisse hier ganz ähnlich wie bei den Bluteiweißkörpern, was wieder die Vermutung erweckte, daß zwischen Bluteiweißkörpern und Antikörperbildung nahe Beziehungen bestehen. Tatsächlich wird heute wohl mit Recht angenommen, daß die Antikörper, wenn nicht mit den Globulinen identisch, so doch wohl an die Globuline gebunden sind. Dafür spricht auch, daß der Antikörpertiter der Globulinkurve ungefähr parallel läuft, wenn auch keine völlige Übereinstimmung besteht.

Wenn wir über das Schicksal der gespeicherten Eiweißstoffe noch nicht so sehr im klaren sind, so ist unsere Kenntnis von dem Schicksal der Speicherzelle eine um so bessere.

Die Vorgänge, die wir an den Speicherzellen, in erster Linie natürlich an denjenigen von Leber, Milz, Lymphknoten und Knochenmark nach parenteraler Eiweißzufuhr zunächst sehen, sind bedingt durch die Stoffwechselsteigerungen. Die Zellen werden größer, sie blähen sich gewissermaßen auf, und man wird wohl nicht fehlgehen diese Volumenzunahme als eine Folge der Funktionssteigerung zu betrachten. Daß eine solche Funktionssteigerung tatsächlich vorhanden ist, dafür scheint auch folgendes zu sprechen: führt man eine geringe Menge eines elektronegativen Kolloids ein und injiziert später ein zweites, so wird dieses wesentlich stärker gespeichert als ohne diese Vorbehandlung. Es dürfte wohl die Annahme richtig sein, daß durch die Zufuhr des ersten Kolloids auf die Speicherzellen ein Reiz im Sinne einer Funktionssteigerung ausgeübt wird. So ist es auch zu verstehen, daß die verschiedenen Untersucher, die sich mit der Blockade des Speicherzellensystems beschäftigt haben, oft zu ganz entgegengesetzten Resultaten kamen. Es ist hier nicht der Ort auf die Frage der Blockade des R.E.S. einzugehen. Nur soviel sei gesagt, daß heute wohl Übereinstimmung herrscht darüber, daß eine Blockade unmöglich ist. Das ist eigentlich auch ganz selbstverständlich, da niemals im ganzen Speichersystem derselbe Funktionszustand herrscht. Infolgedessen wird man auch nie das ganze Speicherzellensystem treffen. Selbst wenn es also gelänge alle tätigen Speicherzellen irgendwie auszuschalten, so wären immer noch genug ruhende Zellen vorhanden, die imstande wären, die Rolle der ausgeschalteten zu übernehmen. Wenn es also unmöglich ist die Tätigkeit des Speicherzellensystems völlig zu lähmen, so scheint doch andererseits soviel heute festzustehen, daß es mit den verschiedensten Mitteln gelingt die Funktion sowohl zu steigern als auch zu vermindern. Und zwar kann dasselbe Mittel sowohl im positiven als auch im negativen Sinne wirken. Maßgebend ist nur die Menge, die verwandt wird; kleine Speichermengen fördern, große hemmen. Nur so ist es zu erklären, daß verschiedene

Untersucher, die mit denselben Mitteln arbeiteten, zu verschiedenen Ergebnissen kamen. Die einen gebrauchten kleine Dosen und erzielten Funktionssteigerung, die anderen mit großen Dosen eine Funktionshemmung.

Außer der erwähnten Vergrößerung der Speicherzellen sieht man häufig eine Vakuolenbildung im Inneren, die offenbar nichts anderes darstellt als den morphologischen Ausdruck der Aufnahme und Verarbeitung der Eiweißsubstanzen. Es handelt sich hier um ganz ähnliche Vorgänge, wie man sie von manchen Erkrankungen des Speicherzellensystems her kennt.

Es bleibt nun aber nicht bei der morphologischen Änderung im Aussehen der einzelnen Speicherzellen, sondern sie werden auch losgelöst. Besonders bei den Endothelzellen der Leber und den Reticuloendothelien der Milz kann man gut beobachten, wie die vergrößerten Zellen abgelöst werden und in den Capillaren zu kleinen Häufchen zusammenliegen. Gleichzeitig geht mit dieser Abstoßung von Speicherzellen eine lebhaftere Neubildung und Vermehrung einher, die besonders deutlich wieder an den Endothelzellen der Leber und an den Adventitiazellen der Gefäße in Erscheinung tritt. Man sieht dann in der Leber und in der Adventitia von Gefäßen Zellknötchen, in der gleichen Weise, wie man sie auch von bakteriologischen Infektionen her kennt (SIEGMUND, DIETRICH). Die Ähnlichkeit bzw. Gleichheit dieses Vorganges beweist, daß auch bei bakteriellen Infektionen diese Speicherung eine hervorragende Rolle spielt und der Vorgang der parenteralen Verdauung der Bakterien schlägt die Brücke zur Entzündung, die ja nach RÖSSLE ebenfalls eine parenterale Verdauung ist. Diese Frage wird jedoch erst später zu behandeln sein, ebenso wie die Frage der Thrombose, die ja nach DIETRICH ebenfalls mit der parenteralen Verdauung zusammenhängt.

Diese neugebildeten Speicherzellen werden nun zum Teil auch wieder abgelöst und so kommt es, daß viele solcher Makrophagen in die Blutbahn gelangen und die Zahl der im strömenden Blut vorhandenen Monocyten erheblich vermehren. Diese abgestoßenen Speicherzellen gehen jedoch ziemlich bald zugrunde und bei ihrer Zerstörung werden vielerlei Stoffe frei. Vor allem wäre denkbar, daß die Bluteiweißzunahme zum Teil darauf zurückzuführen ist. Ich habe bereits früher, als ich von dieser Vermehrung bei parenteraler Eiweißzufuhr sprach, darauf hingewiesen, daß neben den dort erwähnten Möglichkeiten noch eine weitere gegeben ist. Diese Möglichkeit scheint mir eben darin zu liegen, daß bei der starken Mauserung der Speicherzellen viele Eiweißstoffe aus den zerfallenden Zellen freierwerden, die die Bausteine für das Bluteiweiß liefern können. Besonders scheint für eine solche Entstehung die gewaltige Bluteiweißzunahme bei Speicherung mancher anorganischer Speicherkolloide zu sprechen, auf die HEINLEIN hingewiesen hat. Hierbei findet aber auch gleichzeitig eine ganz besonders starke Zellmauserung der Speicherzellen statt.

Die morphologischen Veränderungen am Speicherzellensystem nach parenteraler Eiweißzufuhr lassen sich also dahin zusammenfassen, daß es dabei zu einer lebhaften Ablösung und Neubildung von Speicherzellen kommt. BÜNGELER hat diesen Prozeß Endothelaktivierung genannt. Diese Bezeichnung charakterisiert den Vorgang zwar ganz gut, umreißt ihn aber nicht vollständig, da eben nicht nur Endothelien daran beteiligt sind.

#### IV. Parenterale Eiweißzufuhr und Störungen im Eiweißstoffwechsel.

Es wurde bereits früher darauf hingewiesen, daß ein Teil des parenteral zugeführten Eiweißes nicht intracellulär gespeichert wird, sondern die Gefäßwand durchdringt und im intercellulären Bindegewebe abgelagert wird. Hieraus ergeben sich Beziehungen zu verschiedenen pathologischen Vorgängen, nämlich zur Arteriosklerose, zur Hyalinose und zur Amyloidose.

Es ist nicht meine Absicht hier auf die Entstehung der Arteriosklerose einzugehen, über die ja auch heute noch keine völlige Einigung erzielt werden konnte. Noch immer gehen die Meinungen darüber auseinander, ob der Prozeß primär an der Intima oder an der Media beginnt. Aber auch diejenigen, die die ersten Anfänge in die Intima verlegen, sind sich nicht darüber einig, ob die Verfettung der Intima durch eine primäre Veränderung der Blutflüssigkeit (Cholesterinämie) bedingt wird oder aber durch eine Änderung in der physikalischen und chemischen Beschaffenheit der Intima selbst. Ich habe aber den Eindruck, daß die letztere Meinung, die besonders von HUECK und ASCHOFF vertreten wird, immer mehr an Anhängern gewinnt.

Folgen wir dieser Anschauung, so handelt es sich dabei darum, daß das Netzgefüge der Intima aufgelockert wird, daß es darin zu einer erhöhten Quellbarkeit beim Durchtritt des Ernährungsplasmas, zu Saftstauungen kommt, die eine eigenartige Durchfeuchtung der Grundsubstanz, eine hydropische, schleimige Entartung der Grundsubstanz bedingen. Diese Muzinose und Hyalinose der Intima bildet den Boden, der für die Fettablagerung besonders günstig ist.

Freilich ist die schleimige und hyaline Entartung der Intima, bei der Arteriosklerose der Aorta wenigstens, nicht unwidersprochen geblieben. So entspricht nach SCHULZ die schleimige Degeneration der normalen Beschaffenheit der Grundsubstanz der Aorta, die eben dadurch besonders geeignet für die Fettablagerung ist. Auch HOLZINGER kam in einer neueren Arbeit zu dem Ergebnis, daß das Mucoid regelmäßig in der Aorta anzutreffen sei und schon beim Kind vorkomme. Es entstehe durch Umwandlung der Eiweißkörper des die Gefäßwand imbibierenden Blutplasmas und könne nicht als pathologische Veränderung gewertet werden.

Selbst wenn man aber diese Frage für die Aorta als umstritten gelten lassen will, so kann doch kein Zweifel darüber bestehen, daß bei den kleinen Arterien diese Form der Entartung, besonderes der hyalinen eine hervorragende Rolle spielt. Die hyaline Entartung ist ja geradezu der Prototyp der Arteriosklerose der kleinen Arterien. Es kommt dabei zu einer Einlagerung homogener, mit Eosin sich stark rot färbender Eiweißsubstanzen. Daß es sich dabei nicht um irgendwelche einheitlichen, chemisch genau definierbaren Eiweißkörper handelt, darauf hat bereits HUECK hingewiesen.

Solche hyaline Substanzen werden aber nicht nur in den Arterien, sondern auch an anderen Orten abgelagert, aber durchweg im Bindegewebe. Besonders häufig sieht man es im perivascularären Bindegewebe, so daß die Frage entsteht, ob es sich hier nicht um die Ausfällung von Eiweißkörpern nach ihrem Austritt aus den Gefäßen handelt.

Solche hyaline Veränderungen im Bindegewebe lassen sich auch bei parenteraler Eiweißzufuhr nachweisen.

Wesentlich viel mehr als mit dem Hyalin hat man sich mit dem Amyloid beschäftigt, das dem Hyalin ja zweifellos sehr nahe steht, ohne daß bisher eine Übereinstimmung darüber erzielt werden konnte, ob zwischen beiden ein genetischer Zusammenhang besteht. Zahlreiche Untersucher, LUBARSCH, HERXHEIMER, REINHART, SCHILDER u. a. nehmen einen solchen Zusammenhang an und glauben, daß Übergänge zwischen Amyloid und Hyalin bestehen. LUBARSCH hält das Hyalin für eine Vorstufe des Amyloids.

Andere Forscher bestreiten dagegen einen solchen genetischen Zusammenhang und führen hierfür ins Feld, daß Hyalin unter den verschiedensten Umständen vorkommen kann, während Amyloid nur in bestimmten Fällen auftritt, bei chronischer Tuberkulose, chronischen Eiterungen, chronischer Malaria, alter Syphilis. Zum anderen sollen die spezifischen Farbreaktionen des Amyloids dagegen sprechen.

Wenn man diese Dinge unvoreingenommen betrachtet, so kommt man zu dem Schluß, daß ein sicherer Beweis gegen einen Zusammenhang von Amyloid und Hyalin nicht erbracht ist. Die Farbreaktionen des Amyloids sind etwas durchaus Unsicheres, sehr häufig läßt sich nur die eine oder die andere Reaktion erzielen, ja in manchen Fällen überhaupt keine, obwohl sicheres Amyloid vorliegt. Man spricht dann von achromatischem Amyloid. Wo bleibt dann aber noch eine Unterscheidung gegenüber dem Hyalin? Ich glaube, man ist durchaus berechtigt anzunehmen, daß es sich in beiden Fällen, sowohl beim Hyalin wie beim Amyloid, um eine Ausfällung komplexer Eiweißkörper handelt, die keineswegs irgendwelche einheitliche Zusammensetzung haben. Beides sind Gemische von hochmolekularem Eiweiß, und es ist durchaus denkbar, daß die Farbreaktionen beim Amyloid von besonderen mitgerissenen Komponenten abhängig sind.

Die Amyloidose ist nun von den Störungen des Eiweißstoffwechsels diejenige, die besonders häufig durch parenterale Eiweißzufuhr hervorgerufen wurde, so daß es nötig erscheint, etwas näher darauf einzugehen.

Es ist bereits gesagt worden, daß das Amyloid aus einem Gemisch von Eiweißkörpern besteht. Dafür sprechen auch die chemischen Untersuchungen, über die nur soviel gesagt sei, daß die verschiedenen Untersucher zu verschiedenen Ergebnissen kamen, was ja gar nicht zu verstehen wäre, wenn das Amyloid eine Substanz von immer derselben Zusammensetzung wäre. Immerhin ist aus diesen chemischen Untersuchungen, die uns ja im Verständnis der Amyloidose nicht sehr viel weiter gebracht haben, wenigstens soviel als sicher hervorgegangen, daß das Amyloid aus Eiweiß besteht, was ja auch lange Zeit umstritten war. Ebenso kann man mit Sicherheit behaupten, daß das Amyloid keine Verbindung von Eiweiß mit Chondroitinschwefelsäure darstellt, wie das lange Zeit auf Grund der Untersuchungen von SCHMIEDEBERG und seinen Mitarbeiter behauptet worden war. Das Amyloid enthält sicher weder Chondroitinschwefelsäure, noch irgendwelchen oxydierten oder nichtoxydierten Schwefel (MAYEDA, EPPINGER).

Fassen wir nun die Amyloidentstehung ins Auge, so herrscht zunächst vollkommene Übereinstimmung darüber, daß die Vorbedingung der Amyloidentstehung in der Überschwemmung des Organismus mit hochmolekularem Eiweiß zu suchen ist. Ebenso ist man sich darüber einig, daß das Amyloid durch Ausfällung dieses Eiweißes an Grenzmembranen entsteht. Schwieriger ist dagegen die Frage zu beantworten, wie es zu der Ausfällung dieser Eiweißkörper

kommt. LEUPOLD nimmt an, daß zur Amyloidbildung die Anwesenheit von vermehrtem Sulfatschwefel im Gewebe gehört. Der Sulfatschwefel soll das Eiweiß ausfällen. Tatsächlich hat HEINLEIN eine solche Sulfatschwefelvermehrung in Amyloidorganen nachgewiesen. Ob aber wirklich ein Zusammenhang zwischen dieser Anhäufung von Sulfatschwefel im Gewebe und der Amyloidentstehung vorhanden ist, das ist damit keineswegs bewiesen. LETTERER ist der Ansicht, daß die Analysen HEINLEINs viel eher dafür sprechen, daß ein durch Amyloideinlagerungen gestörter Gewebsstoffwechsel der Organe zur vermehrten Ansammlung von Sulfatschwefel führt, als für die Hypothese einer Ausfällung der Amyloidsubstanz durch die Säure; denn ein Fall von Adenocarcinom, den er selbst untersuchte, habe sogar höhere Schwefelsäurewerte gezeigt als die Amyloidfälle HEINLEINs.

Älter als die Theorie LEUPOLDs von der Bedeutung des Sulfatschwefels ist die Lehre von M. B. SCHMIDT, die die Amyloidentstehung als einen fermentativen Gerinnungsprozeß hinstellte. Diese Fermenthypothese wurde dann später wieder von KUCZYNSKI in etwas anderer Form aufgegriffen. Durch diese Untersuchungen KUCZYNSKI kam die Amyloidforschung einen wesentlichen Schritt vorwärts. KUCZYNSKI machte bei der Fortführung und Erweiterung der GOLDMANNschen Versuche über celluläre Vorgänge im Gefolge des Verdauungsprozesses die Beobachtung, daß weiße Mäuse bei Fütterung eiweißreicher Nahrung Amyloid bekommen. Das verfütterte Eiweiß bestand aus Käse, Milch oder Hühnereiweiß.

Einen wesentlich höheren Prozentsatz an Amyloid bekam KUCZYNSKI, wenn er den Tieren Eiweißlösungen einspritzte. Besonders wirksam erwies sich Nutrosecasein. Damit wollte KUCZYNSKI sogar 100% Amyloid erzeugt haben. Wenn sich dies auch nicht bestätigen ließ, so steht doch nach den Ergebnissen zahlreicher Nachuntersucher soviel fest, daß durch parenterale Eiweißzufuhr bei der weißen Maus Amyloid erzeugt werden kann.

KUCZYNSKI schloß aus seinen Untersuchungen, daß die Ursache der Amyloidbildung in einem Übertritt von blutfremden, abbaubedürftigen Eiweißstoffen in den Kreislauf zu suchen sei. Diese Eiweißkörper müßten hochmolekular sein, etwa von der Natur der Proteine, da mit stärker abgebautem Eiweiß keine Amyloidose hervorgerufen werden könnte. Diese Überschwemmung des Körpers mit Eiweiß ist die Voraussetzung für die Amyloidentstehung, aber nicht die einzige Ursache. Die zweite Bedingung sieht KUCZYNSKI in dem Vorhandensein von abbauenden Fermenten. Dort, wo die im Blut kreisenden Eiweißstoffe mit diesen Fermenten zusammentreffen, kommt es zum Niederschlag, zur Amyloidbildung. Daß solche eiweißabbauenden Fermente, Proteosen, bei der Überschwemmung des Organismus mit Eiweißstoffen in vermehrtem Maße vorhanden sind, und zwar nicht nur bei Überschwemmung mit körperfremdem Eiweiß, das ist sicher. LEUPOLD konnte solche Abbaufemente bei Tieren mit chronischen Eiterungen nachweisen, HEINLEIN am Phosphorhund, um nur einige Beispiele zu nennen. Aber gerade weil man solche Fermente immer nachweisen kann, wenn Eiweiß eingeschmolzen wird, während die Amyloidentstehung, abgesehen von der Maus, wo sie so leicht erzeugt werden kann, doch ein relativ seltenes Vorkommnis ist, ist es nicht sehr wahrscheinlich, daß solche Fermente mit der Amyloidentstehung etwas zu tun haben. Immerhin waren die Untersuchungen KUCZYNSKI bedeutungsvoll dadurch, daß sie zum ersten Male den

experimentellen Nachweis erbrachten, daß durch parenterale Eiweißzufuhr Amyloid erzeugt werden kann.

Es erhob sich natürlich die Frage, ob aus dem zugeführten Eiweiß Amyloid entsteht oder ob diese Bildung auch anders zu deuten ist. LETTERER zog aus seinen Untersuchungen den Schluß, daß das injizierte Eiweiß mit dem Amyloideiweiß kaum direkt in Verbindung steht. Er gab der Meinung Ausdruck, daß eines der ursächlichsten Hauptmomente der Amyloidbildung in der Globulinvermehrung zu sehen sei, die einmal als begleitendes Symptom fast allen Grundkrankheiten des Amyloids zu eigen sei und zum anderen zu den Folgeerscheinungen der amyloiderzeugenden Mittel des Experiments gehöre.

Daß es tatsächlich nicht das parenteral zugeführte Eiweiß ist, aus dem das Amyloid gebildet wird, das geht auch daraus hervor, daß LETTERER durch Injektion zahlreicher anderer Stoffe Amyloid bei der weißen Maus hervorrufen konnte, so mit körpereigenem Eiweiß, mit 0,2% Phenol, mit Kochsalzlösung und sogar mit reinem destilliertem Wasser. MURATA und JSHIKAWA konnten durch Kieselsäurefütterung und Kieselsäureinjektion beim Kaninchen Amyloid erzeugen, BUTT durch Manganchlorid. LETTERER kommt zu dem Ergebnis, daß sich alle diese amyloiderzeugenden Mittel auf einen Nenner bringen lassen, insofern als sie alle einen starken parenteralen Reiz setzen, der zu Zellzerfall führt.

Die Erfolge der Amyloiderzeugung durch Eiweißzufuhr mußten natürlich das Augenmerk auf die eiweißabbauenden Zellen lenken und so wurde auch von zahlreichen Forschern die Ansicht geäußert, daß zwischen Reticuloendothel und Amyloidentstehung Beziehungen vorhanden sind (DOMAGK, ARNDT, PAGEL, JAFFÉ, SMETANA u. a.). Es war ja auch auffallend, daß das Amyloid am häufigsten auftrat in den Organen, die zum Reticuloendothel im engeren Sinne zu rechnen sind, in der Leber, Milz und Lymphknoten. Es ist wohl auch ganz zweifellos, daß das Reticuloendothel mit der Amyloidbildung etwas zu tun hat, aber es geht doch wohl nicht an, nur dem Reticuloendothel diese Rolle zuzuschreiben, sondern man wird LETTERER Recht geben müssen, wenn er schreibt: „man kann höchstens sagen, daß auch die Amyloidose eine Krankheit des aktiven Mesenchyms, aber nicht des reticuloendothelialen Systems im engeren Sinne ist.“ Ja man darf wohl annehmen, daß das ganze Speichersystem daran beteiligt ist, nicht nur die cellulären Anteile, sondern auch die Grundsubstanz. Wir haben ja schon früher gesehen, daß bei der Eiweißüberschwemmung des Körpers das Eiweiß zum Teil granulär gespeichert wird in den Uferzellen, zum Teil aber auch durch die Gefäßwand hindurchgeht und hier zum Teil in der Grundsubstanz liegen bleibt, zum Teil in aktivierten Bindegewebszellen gespeichert wird. Vermutlich wird das extracellulär in der Grundsubstanz liegende Eiweiß allmählich von den Zellen aufgenommen und abgebaut. Bei längerdauernder Überschwemmung des Organismus mit Eiweiß ist es wohl nicht schwer sich vorzustellen, daß die eiweißabbauenden Zellen mit ihrer Tätigkeit nicht fertig werden, so daß sich immer mehr Eiweiß in der Grundsubstanz ansammelt und allmählich zu einem schwer löslichen Produkt, dem Amyloid kondensiert wird. Ähnliche Vorstellungen hat bereits KUCZYNSKI geäußert, der annahm, daß außer der Amyloidbildung durch Fermentwirkung, noch eine andere Möglichkeit darin besteht, daß es zu einer Auskrystallisation einer übersättigten Eiweißlösung im extracellulären Bindegewebe kommt.

Schließlich haben in der kausalen Genese des Amyloids in der letzten Zeit diejenigen Theorien eine besonders große Rolle gespielt, die die Amyloidbildung als das Produkt einer Antigen-Antikörperwirkung erklären. Schon RAUBITSCHER hatte ja aus seinen Untersuchungen den Schluß gezogen, daß der Amyloidbildung ein Präcipitationsvorgang zugrunde liege, und auch LETTERER war zu einem ähnlichen Ergebnis gekommen. LETTERER hatte dabei allerdings angenommen, daß die Eiweißkörper, aus denen Amyloid entsteht, vermöge ihrer physikalischen Eigenschaften die Gefäßwand unter normalen Bedingungen nicht zu durchdringen vermögen und daß infolgedessen die Präcipitation nicht nach dem Durchtritt durch die Gefäßwand in das Gewebe, sondern umgekehrt vor dem Eintritt in das Blut, im Gewebssaft erfolgt. Er hat sogar, um den möglichen Durchtritt hochmolekularer Eiweißkörper plausibel zu machen, an die alte Theorie von SCHMIEDEBERG angeknüpft, daß das Amyloid eine Kohlehydratkomponente enthält und meint nun, daß solche Kohlehydratgruppen die Gefäßwand durchdringen und präcipitierend auf bestimmte Eiweißkörper wirken können. Diese Vorstellung ist meines Erachtens aber durchaus abwegig. Denn die Behauptung SCHMIEDEBERG's von Kohlehydratkomplexen im Amyloid ist als durchaus irrig anzusehen. SCHMIEDEBERG hat sicher höchst verunreinigtes Amyloid in Händen gehabt, wie ja auch aus den falschen Schwefelanalysen hervorgeht. Zum anderen aber würde eine Kohlehydratkomponente in dem Eiweißkörper, die als Antigen wirkt, die Molekülgröße nur erhöhen und damit die Durchdringbarkeit, die ja nach LETTERER's Ansicht von der Molekülgröße abhängt, vermindern.

Selbst wenn die Annahme richtig ist, daß unter normalen Bedingungen solche hochmolekulare Eiweißkörper die Gefäßwand nicht zu durchdringen vermögen, so muß man doch andererseits erklären, daß die Bedingungen, die die Amyloidbildung im Gefolge haben, ja auch keine normalen sind. Vielmehr liegen doch Störungen vor, die sehr wohl eine Überschreitung der Endothelschranke erklären können.

Einige weitere Fortschritte in der Erklärung der Amyloidose als Antigen-Antikörperwirkung bedeuteten die Untersuchungen LÖSCHCKE's. LÖSCHCKE konnte, was von wesentlicher Bedeutung war, nachweisen, daß auch arteigene Eiweißkörper unter Umständen antigene Eigenschaften annehmen können. Unter Anwendung von Organextrakten und von Leukocyte-eiweiß gelang es ihm bei Kaninchen und Meerschweinchen die Bildung von Isoantikörpern nachzuweisen. Die Bedingungen nun, die zu einer Ausfällung dieser Antikörper führten, vermutete er in quantitativen Beziehungen zwischen Antigen und Antikörper. Er nimmt an, daß bei starkem Überwiegen des Antikörpers dieser auf dem Wege über die Säfte bis zum Ort der Antigenbildung vordringt und mit dem Antigen ein Präcipitat bildet. Dieser Vorgang liegt nach LÖSCHCKE der Hyalin-entstehung zugrunde, das also nach ihm durch Antigen-Antikörperreaktion am Ort der Antigenbildung entsteht. Er erklärt so die Hyalinose in der Aorta bei Arteriosklerose, die Hyalinablagerungen in der Mamma, im Bindegewebswall tuberkulöser Herde usw.

Wenn aber das Antigen im Serum überwiegt, so gelangt es nach Absättigung der im Blute kreisenden Antikörper bis an deren Bildungsstätten, also vornehmlich Leber, Milz und Lymphknoten und führt dort zum Präcipitat, das nichts anderes als Amyloid ist. Dabei macht LÖSCHCKE noch die Einschränkung, daß

in diesem Falle das Antigen Leukocytenweiß sei. Dieses Leukocytenweiß entsteht durch Resorption von körpereigenem Eiter bzw. im Experiment durch den intravasalen Zerfall von Leukocyten nach parenteraler Zufuhr irgendwelcher Reizkörper.

LÖSCHCKE hat damit sowohl die Amyloid- als auch die Hyalinbildung durch Antigen-Antikörperreaktion erklärt, wobei die Amyloidbildung gewissermaßen nur einen Spezialfall darstellt. Es würde sich also auch hieraus ergeben, daß Hyalin und Amyloid nichts grundsätzlich Verschiedenes sind, sondern durch prinzipiell gleiche Vorgänge entstehen, zumal es, wie LETTERER feststellte, durchaus unwahrscheinlich ist, daß für die Amyloidbildung nur das Leukocytenweiß in Frage kommt.

Im übrigen sehen wir auch hier wieder bei dieser Erklärung der Amyloidbildung als Antigen-Antikörperreaktion die Beziehungen zum R.E.S., und zwar in seiner Eigenschaft als Antikörperbildner. Solche Zusammenhänge werden auch von anderen Untersuchern behauptet, so von ARNDT, JAFFÉ, SMETANA u. a. Danach würde die Amyloidbildung gleichbedeutend sein mit der Erschöpfung der antikörperbildenden Kräfte des R.E.S. Besonders sprachen dafür die Untersuchungen ARNDTs an Serumpferden, wo die Tiere, je länger sie im Serumdienst standen, ein immer stärkeres Absinken des Antikörpertiters bei gleichzeitiger Häufung der Amyloidose zeigten. Man darf aber wohl mit Recht mit LETTERER sagen, daß es sich auch hier nicht um eine Eigenschaft des R.E.S. im eigentlichen Sinne, sondern des aktiven Mesenchyms handelt.

Aufbauend auf den Ergebnissen der Untersuchungen von LÖSCHCKE ging LETTERER noch einen Schritt weiter. In früheren Untersuchungen hatte er festgestellt, daß die Serumglobuline von gesunden und amyloidkranken Mäusen sich verschieden verhalten. Wenn er Mäuse einer amyloiderzeugenden Behandlung unterwarf, so zeigten diejenigen, die gesund blieben, einen Globulinanstieg, während er bei den amyloiderkrankten ausblieb. In Gleichsetzung von Globulin- und Antikörperbildung zog er nun den Schluß, daß der hohe Globulinanstieg im Serum behandelter, aber nicht erkrankter Tiere für eine gute Antikörperbildung sprach, während Tiere mit niederem nicht ansteigendem Globulinspiegel schlechte Antikörperbildner wären und infolgedessen an Amyloidose erkrankten. Dieser Schluß ist nun keineswegs so zwingend, denn es läßt sich leicht zeigen, daß man die Globulinkurve senken kann, ohne daß die gleichzeitige Verminderung der Antikörper eintritt. Auf die Theorie LÖSCHCKES vom Überwiegen des Antigens im Falle der Amyloidose angewendet, würde das nach LETTERER einer schlechten Antikörperbildung oder was damit gleichbedeutend wäre, einem niedrigen Globulingehalt des Blutes gleichkommen. LETTERER hat in großen Versuchsreihen über das Verhalten der Antikörper bei amyloiderkrankten Mäusen nachgewiesen, daß im Serum kranker Tiere präcipitierende Antikörper nur spärlich, im Serum noch nicht erkrankter, der krankmachenden Behandlung unterworfenen Tiere dagegen reichlich vorhanden seien. Er zieht daraus den Schluß, daß Amyloidose dann entsteht, wenn der Antigengehalt des Blutes groß, der Antikörpergehalt der Gewebssäfte dagegen klein ist. Die Amyloidose ist somit eine Erkrankung, die auf Grund einer präcipitierenden Antigen-Antikörperreaktion innerhalb des Organgewebes entsteht.

Große Schwierigkeiten bereitete LETTERER die Erklärung des lokalen und atypischen Amyloids; denn, wenn das Amyloid durch Antigen-Antikörper-



wirkung entsteht, so ist nicht zu verstehen, warum es oft an einer einzigen Stelle bzw. in Organen auftritt, die bei der allgemeinen Amyloidose davon verschont zu bleiben pflegen. Es ist auch zweifellos schwierig zu begreifen, warum Amyloid z. B. nur in der Umgebung eines Entzündungsherd (Kehlkopfamyloid) oder nur in Herzmuskelschwielen sich ablagert. LETTERER greift hier auf die LÖSCHKEsche Erklärung der Hyalinentstehung zurück, die er nun auch auf das lokale Amyloid angewendet haben will. Es würde sich dann also darum handeln, daß die Antikörperbildung quantitativ die Antigenproduktion überragt und daß es zu einer Präcipitation am Ort der Antigenentstehung kommt.

VOLLAND zieht Vergleiche zwischen der Fibrinoidbildung bei der allergisch-hyperergischen Entzündung und der atypischen Amyloidablagerung. Dieser Vergleich ist gar nicht unangebracht, nur würden solche Beziehungen noch lange nicht, wie VOLLAND meint, für die allergische Genese des Amyloids sprechen. Genau so wie das Fibrinoid ja keineswegs nur bei der allergisch-hyperergischen Entzündung entsteht, sondern auch sonst häufig beobachtet wird, so dürfte auch das Amyloid nicht allein durch Antigen-Antikörperreaktion entstehen.

Wenn man nun das Fazit zieht aus dem, was die Versuche mit parenteraler Eiweißzufuhr zur Klärung der Amyloidgenese beigetragen haben, so läßt sich folgendes feststellen: einmal ist es dadurch geglückt im Tierexperiment Amyloid zu erzeugen, wodurch bewiesen wurde, daß der eine Faktor im Geschehen im Vorhandensein hochmolekularer Eiweißkörper besteht. Weiter wurde wahrscheinlich gemacht, daß dasjenige Organsystem, das so hochmolekulare Stoffe verarbeitet, nämlich das Speicherzellensystem, mit der Umwandlung der im Blute kreisenden Eiweißkörper in Amyloid etwas zu tun hat, sei es nun, daß diese Umwandlung rein mechanisch, kolloidchemisch, zu denken ist, sei es, daß man sie sich als Antigen-Antikörperreaktion zu denken hat. Diese letztere Annahme wird durch eine ganze Reihe von Arbeiten gestützt, ohne daß man den Eindruck hat, es wäre ein durchaus überzeugender Beweis erbracht. Bezeichnend dafür ist ja, wie bereits geschildert, die große Schwierigkeit, die dieser Beweisführung erwächst, wenn sie die Entstehung des lokalen Amyloids erklären soll.

Diese Schwierigkeit scheint mir nun bei einer rein mechanischen, kolloidchemischen Erklärung nicht vorhanden zu sein. Denn nimmt man an, daß die Amyloidbildung durch Ausfällung von hochmolekularem Eiweiß zustande kommt, das durch das Speicherzellensystem nicht verarbeitet werden kann, so läßt sich das sowohl auf die allgemeine wie die lokale Amyloidose anwenden.

Für die allgemeine Amyloidose ist der Vorgang ja bereits geschildert worden in der Weise, daß das im Blut kreisende Eiweiß durch die Gefäße hindurchtritt und in den Speicherzellen verarbeitet wird, bei Überangebot aber auch in der Grundsubstanz liegen bleibt und hier kondensiert wird. Nehmen wir nun ein Beispiel von lokalem Amyloid, etwa in der Umgebung eines Entzündungsherd: Auch hier wird im Entzündungsherd durch Zellzerfall Eiweiß frei, das nach der Umgebung abdiffundiert und sicherlich auch von großen Makrophagen, die man ja bei chronischen Entzündungen immer findet, gespeichert wird. Es ist aber auch daraus verständlich, daß ein Teil von diesem Eiweiß in der Grundsubstanz liegen bleibt und allmählich in Amyloid umgewandelt wird.

Die Hauptschwierigkeit liegt nur darin, zu erklären, warum Eiweißzerfall ein so häufiges Vorkommnis ist, die Amyloidose dagegen ein so seltenes. Ist es nun nötig, das Schlagwort von der veränderten Reaktionslage auch hier

anzuwenden? Ich möchte glauben nein. Man muß nur eine Voraussetzung machen, nämlich die, daß zwischen Hyalin und Amyloid nicht grundsätzliche Verschiedenheiten, sondern fließende Übergänge bestehen, daß sie zu der Gruppe der Eiweißausfällungen gehören, wozu auch das Fibrinoid, aber auch das Fibrin, das ja sicher nur in den seltensten Fällen aus reinem Fibrin besteht, zu rechnen sind. Ich glaube, man muß sich endlich von der Vorstellung frei machen, als ob so schwer zu beurteilende Kriterien, wie sie Farbreaktionen darstellen, etwas über das Geschehen auszusagen vermöchten.

Unter dieser Voraussetzung aber ist es nicht schwierig, beim Eiweißzerfall, sei er nur allgemeiner oder lokaler Natur, Eiweißniederschläge festzustellen. Das Amyloid wäre dann als ein Sonderfall dieser häufigen Eiweißablagerungen aufzufassen.

### V. Parenterale Eiweißzufuhr und Thrombose.

In dem neueren Schrifttum über das Problem der Thrombose und Embolie fällt die Behauptung auf, daß die Fälle von Thrombose mit Embolie zunehmen, was man zum Teil auf die Häufung der parenteralen Medikamentinjektionen zurückführen will. Wieweit das stimmt, muß den klinischen Erhebungen überlassen bleiben. Die Meinungen darüber gehen jedenfalls weit auseinander. Vom theoretischen Standpunkt aus betrachtet würde eine Thrombosezunahme als Folge parenteraler, vor allem intravenöser Injektionen schon zu verstehen sein.

Drei Momente spielen in der Frage der Thrombosegenese eine Rolle: Die Veränderung des Kreislaufes, die Veränderung des Blutes und die Veränderung der Gefäßwand. Je nach der Stellung der einzelnen Forscher wird dabei bald mehr das eine, bald mehr das andere Moment in den Vordergrund gerückt.

Es ist nun kein Zweifel, daß durch parenterale Eiweißzufuhr die Thrombose- neigung stark erhöht wird. Viele Untersucher stimmen darin überein, daß sie bei ihren Versuchstieren kleinere und größere Thrombosen nachweisen konnten (SIEGMUND, DIETRICH, KUSAMA u. a.). Wenn man nun fragt, welche Störungen der angeführten Momente dafür verantwortlich zu machen sind, so scheint mir, daß alle drei Faktoren dabei eine Rolle spielen.

Aus zahlreichen Untersuchungen (BERGER, STARLINGER, HEINLEIN) ist bekannt, daß die Bluteiweißkörper nach parenteraler Eiweißinjektion an Menge ansteigen, wobei dieser Anstieg auf eine Vermehrung der grobdispersen Anteile, des Fibrinogens und der Globuline zurückzuführen ist. Es hat also das Blut eine Veränderung erfahren durch die Vermehrung der grobdispersen Eiweißkörper, die ja für die Thrombose von Wichtigkeit sind.

Aber auch der Kreislauf zeigt Veränderungen, wenn auch nicht zentral, so doch an der Peripherie. Es sollen hier diese Veränderungen nicht eingehend beschrieben werden, da sie später bei der Betrachtung der anaphylaktischen Entzündung noch eingehend behandelt werden müssen. Es soll nur so viel gesagt werden, daß beträchtliche Veränderungen der peripheren Kreislauffunktion nachzuweisen sind, sowohl bei einmaliger Injektion als auch bei wiederholter. So sah HOMUTH, daß intravenös eingespritztes Serum am Kaninchenmesenterium sofort und auf eine Reihe von Tagen eine peristatische Hyperämie hervorrief mit und ohne vorausgehende kurze Anämie. Daß bei sensibilisierten Tieren die Erregbarkeit der peripheren Strombahn stark verändert ist, das wird später noch zu zeigen sein.

Bleibt als letztes Moment noch die Veränderung in der Gefäßwand zu besprechen. Auf die Wichtigkeit dieses Faktors haben besonders SIEGMUND und DIETRICH hingewiesen. Schon vorher hatte unter anderem RITTER der Meinung Ausdruck gegeben, daß von wesentlicher Bedeutung für die Thrombose die Beziehungen zwischen Gefäßwand und Blut seien. Er hatte Farbstoffe, kolloidale Metalle, Fette und Bakterienaufschwemmungen in die Venen gebracht und konnte nun eine mehr oder weniger deutliche Speicherung dieser Stoffe im Venenendothel nachweisen. Da nun gleichzeitig öfter eine Thrombose auftrat, so schloß er, daß die Ursache der Thrombose in der Störung des physikalisch-chemischen Grenzverhältnisses von Endothel und Blut zu suchen sei, und zwar hauptsächlich in einer primären Stoffwechselstörung des Endothels. SIEGMUND konnte bei seinen Versuchen über Endothelreaktionen zeigen, daß in den Venen der Leber, Milz und Lungen, aber auch der Haut und anderer Gefäßgebiete nach Injektion steigender Mengen von Bakterien homogene Abscheidungen (hyaline Fibrinknötchen) vorkommen. Er erhielt diese Veränderungen, wenn er lebende und abgetötete Colibakterien und Staphylokokken verwendete. Aber auch Vorbehandlung mit indifferentem Eiweiß mit nachfolgender Bakterieneinverleibung führte zu demselben Ergebnis. Nach seiner Darstellung entstehen diese Bildungen durch Zerfall von Endothelzellen mit nachfolgender Fibrinabscheidung und können durch Einwachsen von Endothelzellen organisiert werden. Außer diesen homogenen Abscheidungen kommen aber auch zellige Reaktionen vor in Form von Zellpolstern, die umschriebene flache Knötchen bilden oder über längere Strecken ausgedehnt sind.

Aus diesen Versuchen geht hervor, daß gegenseitige Einwirkungen zwischen Blut und Gefäßwand bestehen. Denn einmal entstehen Reaktionen in der Gefäßinnenhaut durch Einwirkung von Blut auf das Endothel und andererseits führen die homogenen Abscheidungen zu einer Rückwirkung auf das Blut.

Da SIEGMUND dieselben Veränderungen auch bei Menschen fand, die an Scharlach, Sepsis und anderen Infektionskrankheiten gestorben waren, nämlich auch wieder diese Zellherde in der Gefäßintima und hyaline Fibrinthromben in allen möglichen Gefäßgebieten, so war dadurch wahrscheinlich geworden, daß die Ergebnisse des Tierversuches auch auf die menschlichen Verhältnisse übertragen werden dürfen.

War SIEGMUND noch der Ansicht, daß der Endotheluntergang für die Abscheidung der hyalinen Fibrinthromben von Wichtigkeit sei, so suchte DIETRICH in ausgedehnten Untersuchungen den Nachweis zu führen, daß ein solcher Endotheluntergang für das Zustandekommen der Thrombose nicht unbedingt notwendig ist. Er injizierte Kaninchen Colivaccine und Staphylokokkenvaccine in steigenden Dosen intravenös und unterband kurz vor Einbringung der letzten Dosis ein Gefäßstück oder drosselte es vorsichtig. Gelegentlich verwendete er für die Vorbehandlung Kaseosan und nur für die letzte Injektion Vaccine. Die Veränderungen, die er an völlig ausgeschalteten Venen feststellen konnte, bestanden in den ersten Stunden in einer Verklumpung der Keime mit Anlagerung an das Endothel. Nach 5 Stunden war eine Auflockerung der Intima vorhanden, Vergrößerung der Endothelzellen und Auftreten kleiner Zellanhäufungen in der Gefäßwand. Die Bakterienklümpchen lagen zum Teil innig an der Wand, wobei diese an einigen Stellen mit einer homogenen Schicht bedeckt war. DIETRICH will diese Abscheidung mit den homogenen Fibrinschichten

gleichgesetzt wissen, wie sie an mit Crotonöl geätzten Gefäßwandstellen auftreten.

Aber auch am Endokard von Herzklappen fand er die subendothelialen Zellvermehrungen und Zellauflockerungen, in den Lebervenen kleine Fibrinknötchen, in den Lungengefäßen homogene Fibrinflöckchen.

DIETRICH möchte seine Untersuchungen so gewertet wissen, daß dadurch zwar kein einwandfreier Beweis, aber doch ein wertvoller Hinweis darauf geliefert wird, daß die Reaktion zwischen Gefäßwand und Blut unter geeigneter Abstimmung imstande ist, die Grundlage einer Thrombose zu bilden. Eine solche Reaktion würde ausgelöst durch Anpassung des Gefäßendothels an Resorptionsleistungen, sowohl gegen feinste belebte Körperchen (Bakterien) als gegen kolloidal gelöste Eiweißstoffe (Kaseosan). Sie führe zur Haftung von körperlichen Teilen und zur Abscheidung homogener Massen, die den Stromverhältnissen entsprechend zu Wirbeln geformt würden. Durch Einschluß von Leukocyten, Blutplättchen und roten Blutkörperchen könne vor einem Stromhindernis ein gemischter Thrombus entstehen. Die Reaktionsbereitschaft des Venenendothels gehe bei entsprechend langer Vorbehandlung den schon bekannten Reaktionen der kleinen Venen der Leber und anderer Gefäßgebiete (SIEGMUND) parallel; ebenso stimme sie mit der Reaktion des Endokards überein, die bei geeigneten Bedingungen zur Endokarditis führen könne. Der Begriff einer Thrombosebereitschaft erhalte durch diese Beobachtung eine festere Grundlage. Sie beruhe nicht einseitig auf einer Strombehinderung, Wandveränderung oder bestimmter Blutbeschaffenheit, sondern auf einer Änderung der Beziehungen von Gefäßwand und Blut, bei gleichzeitig begünstigender Stromverlangsamung.

Diese Untersuchungen DIETRICHs stehen in besonders scharfem Widerspruch zu einer länger zurückliegenden Arbeit von KUSAMA über toxische Thrombose. Das Ergebnis dieser Arbeit war kurz gesagt dies, daß das Fibrin niemals primär ausfällt, sondern immer sekundär im Anschluß an Veränderungen der Blutzellen oder der Gefäßwandzellen und weiter, daß den Leukocyten und deren Trümmern die Hauptrolle bei der Entstehung der Fibrinthromben zukommt.

In einer neueren Arbeit von OHM aus dem ASCHOFFSchen Institut, wobei mit intravenösen Coliaufschwemmungen gearbeitet wurde, wurden im großen und ganzen zwar die Befunde von KUSAMA bestätigt, doch war auch eine gewisse Annäherung an den Standpunkt von SIEGMUND und DIETRICH nachzuweisen. Denn neben den Kerntrümmern, die KUSAMA bei der Entstehung der Fibrinthromben in den Vordergrund gestellt hatte, wurde auch den Zellen des reticuloendothelialen Systems eine stärkere Beteiligung zugeschrieben. Denn bei OHM heißt es: „Wir vermuten, daß die Reticuloendothelien in der Art zum Zustandekommen der Fibrinthromben beitragen, daß sie auf Infektionsreize hin in der von ASCHOFF nach der Speichermöglichkeit aufgestellten Reihenfolge ansprechen, Stoffe (etwa Abwehrstoffe) produzieren und ausscheiden, welche einen modifizierenden oder verstärkenden Einfluß auf das im vorüberfließenden Blut an dazu notwendigen Gerinnungszentren (ZENKER, HAUSER) — als solche wären vorbeischwimmende Kerntrümmer und Leukocyten anzusehen — zur Ausfällung gelangende Fibrin ausüben“. Damit ist ja schließlich etwas Ähnliches gesagt, wie DIETRICH es behauptet. Gewiß, man sagt „Stoffe“ („Abwehrstoffe“), wo DIETRICH von Fibrin spricht und beschränkt die Funktion auf das reticuloendotheliale System im engeren Sinne, während DIETRICH und SIEGMUND das

gesamte Gefäßendothel beteiligt wissen wollen. Ich möchte meinen, daß das keine grundsätzlichen Verschiedenheiten sind. Denn, wenn man schon annimmt, daß von den Reticuloendothelien Stoffe ausgeschieden werden, so scheint mir die Annahme, daß unter diesen Stoffen auch Fibrin ist, nicht so abwegig, zumal wir ja wissen, daß alle Stoffe, die das Reticuloendothel stärker reizen, gleichzeitig eine starke Fibrinogenvermehrung im Blut herbeiführen. Und wenn zum anderen das Reticuloendothel im engeren Sinne an bevorzugter Stelle steht bei all den Funktionen, die man dem Speicherzellensystem zuschreibt, so ist es doch andererseits nicht so, als ob diese Funktionen, wenn auch vielleicht in abgeschwächerem Maße den übrigen Teilen des „aktiven Mesenchyms“ nicht ebenfalls zukämen.

Wenn man aus den Untersuchungen von SIEGMUND und DIETRICH den Eindruck gewinnt, daß die Reaktion zwischen Gefäßwand und Blut eine Rolle spielt, so geht doch andererseits auch daraus hervor, daß noch andere Momente hinzutreten müssen, um eine Thrombose herbeizuführen. Das erhellt schon daraus, daß DIETRICH die Gefäße unterbinden bzw. drosseln mußte. Es ist also auch das Strömungshindernis von Bedeutung.

Das scheint auch aus einer kürzlich erschienenen Arbeit von HEINLEIN hervorzugehen, die sich mit den Organveränderungen nach parenteraler Zufuhr von Eiweiß- und Nichteiweißkolloiden befaßte. Nach langdauernder Einbringung von verschiedenartigem Eiweiß (Kaseosan, Pferdeserum, Shigavaccine) wurden die gleichen Reaktionen am Endothel und an der subendothelialen Schicht beobachtet, wie sie von DIETRICH und SIEGMUND beschrieben wurden. Und zwar betrafen diese Veränderungen sowohl große wie auch kleine Gefäße, wie auch das Endokard. Besonders deutlich war dies an der Aorta, wo neben Zellwucherungen in der subendothelialen Schicht auch solche in der Adventitia vorhanden waren. Thromben waren jedoch sehr selten, nur hie und da fanden sich feine Fibrinthromben, und zwar in der Regel nur da, wo das Endothel abgehoben oder abgelöst war. Dieses seltene Vorkommen von Thromben scheint doch darauf hinzuweisen, daß die Endothelreaktion, die tatsächlich sehr stark vorhanden war, allein nicht genügt.

In einer früheren Arbeit über chronische Histaminvergiftung und Entzündung hatte HEINLEIN aber gezeigt, daß hierbei Thromben in Gefäßen sehr häufig vorkommen. Nun liegen die Verhältnisse beim Histamin so, daß es gleichzeitig auf das Gefäßendothel und den Kreislauf einwirkt. Man sieht neben der Wucherung der Endothelien und der Zellen der subendothelialen Schicht auch eine Abhebung des Endothels und außerdem häufig eine Stase in kleinen Gefäßen. Es ist hierbei so, daß neben einer Schädigung der Gefäßwand auch eine Verschlechterung des Kreislaufes erfolgt, wodurch zwei wichtige Faktoren für die Thrombose gegeben sind.

## VI. Parenterale Eiweißzufuhr und Entzündung.

### 1. Lokale anaphylaktische Entzündung.

Wenn man die Beziehungen der parenteralen Eiweißzufuhr zur Entzündung überblickt, so läßt sich zunächst feststellen, daß eine einmalige parenterale Eiweißinjektion zwar eine Entzündung hervorzurufen vermag, daß diese Entzündung aber zumeist ganz mild verläuft und in der Regel bald wieder abklingt.

Zu solchen Entzündungen wäre das Serumexanthem zu rechnen, das bei manchen Menschen schon nach einmaliger Serumzufuhr auftritt und das schon seit der Zeit der Behandlung der Diphtherie mit Heilserum bekannt ist. Über die morphologischen Veränderungen beim Serumexanthem hat schon 1900 M. SEIFFERT auf der 3. Tagung der Deutschen Pathologischen Gesellschaft berichtet. Er fand die Epidermis abgestoßen und das Corium aufgequollen und zellig infiltriert, wobei die Infiltrate hauptsächlich um die Gefäße herum lagen. Daß auch im Tierversuch eine einmalige Eiweißinjektion von einer leichten Entzündung gefolgt ist, das beweisen Untersuchungen von GERLACH. Wenn er Serum, und zwar gleichgültig ob inaktiviertes oder noch aktives subcutan oder intracutan injizierte, so trat stets eine etwa 24 Stunden anhaltende, leicht resorptive, ganz uncharakteristische Entzündung mit diffuser Leukocyteninfiltration auf und eine mikroskopisch kleinste Nekrose an der Depotstelle. Bei kleinsten Injektionsmengen von 0,1 bis 0,2 ccm war diese Reaktion noch deutlich, aber sehr gering. Bei der Anwendung von Pferdeserum war sie etwas geringer als bei Hammelserum. Sie ließ sich bei allen Arten von Versuchstieren hervorrufen.

Ganz anders verläuft dagegen die Entzündung, wenn dasselbe Eiweiß wiederholt zugeführt wird. Dann tritt ein Symptomenkomplex ein, der zuerst von ARTHUS festgestellt und als allgemeine Anaphylaxie bezeichnet wurde. ARTHUS injizierte Kaninchen subcutan, intraperitoneal oder intravenös Pferdeserum bzw. Kuhmilch. Nach Ablauf einer gewissen Inkubationszeit injizierte er dieselbe Substanz intravenös, worauf die Tiere schwer erkrankten und zum Teil innerhalb weniger Minuten eingingen. Wenn er nun die zweite Injektion nicht intravenös, sondern subcutan applizierte, so blieben die schweren allgemeinen Krankheitserscheinungen aus, und es traten statt dessen Veränderungen an der Injektionsstelle auf, und zwar kam es dort zu einer sterilen trockenen Gangrän, deren Größe von der injizierten Serummenge abhängig war. Schließlich stieß sich das nekrotische Hautstück ab und es bildete sich ein Geschwür aus. ARTHUS bezeichnete diese auf die Injektionsstelle beschränkte Veränderung als lokale Anaphylaxie und stellte fest, daß diese den gleichen Bedingungen unterworfen sei wie die allgemeine Anaphylaxie.

ARTHUS und BRETON untersuchten auch bereits diese lokale anaphylaktische Reaktion mikroskopisch: 24 Stunden nach der Erfolgseinjektion war ein Ödem und Leukocyteninfiltration vorhanden; die Bindegewebsfasern hatten ihr Volumen verdoppelt. Nach 48 Stunden waren die Veränderungen noch schwerer, indem jetzt Blutungen in den tieferen Partien bis hinab zur Muskulatur auftraten.

In der Folge verdanken wir RÖSSLE die eingehendsten Untersuchungen über die lokale anaphylaktische Entzündung. Seine Untersuchungen knüpften an den von PIRQUET geschaffenen Begriff der Allergie an. PIRQUET hatte festgestellt, daß die Reaktionsfähigkeit eines normalen, oder richtiger ausgedrückt eines normergischen Organismus sich ändert durch das Überstehen einer Krankheit, durch die Vorbehandlung mit bakteriellen Produkten und anderen körperfremden Substanzen. Diese Veränderungen der Reaktionsfähigkeit, die Allergie, zeigte sich: 1. Als zeitliche Änderung der Reaktionsgeschwindigkeit, indem die Reaktion entweder sofort nach der zweiten Einführung des fremden Agens auftrat oder wenigstens nach nicht allzu langer Dauer. 2. Als quantitative Änderung der Reaktionsgröße, wobei die Reaktionsfähigkeit verstärkt oder

vermindert, bzw. aufgehoben sein konnte. Die verstärkte Reaktionsfähigkeit entsprach der Überempfindlichkeit, der Anaphylaxie, die herabgesetzte bzw. aufgehobene Reaktionsfähigkeit der Unterempfindlichkeit bzw. Unempfindlichkeit oder Immunität. 3. Als qualitative Änderung der Reaktionsart oder des reagierenden Gewebes.

In der von PIRQUET gegebenen Formulierung war auch das Moment der Spezifität bereits enthalten, da auch das zweite Mal dasselbe Agens eingeführt werden mußte wie das erste Mal.

Diese Begriffe der Allergie wandte RÖSSLE nun auf die lokalen Erscheinungen an. Lokale Reizantwortungen der Antigen-Antikörperreaktion mit den Merkmalen der Entzündung bezeichnete er als allergische Entzündung. Gemäß der Definition von PIRQUET konnte eine solche allergische Entzündung naturgemäß auch von geringerer Stärke als beim normergischen Tier ausfallen = Hyperergie, oder sie konnte ganz ausbleiben = Anergie (lokale Immunität), oder sie konnte wesentlich verstärkt sein, wofür RÖSSLE den Ausdruck Hyperergie prägte. Die hyperergische oder ganz genau ausgedrückt die allergisch-hyperergische Entzündung entspricht der anaphylaktischen Entzündung von ARTHUS.

Diese allergisch-hyperergische Entzündung bildete das Thema für eine große Anzahl experimenteller Untersuchungen von RÖSSLE und seiner Schule. Durch seinen Schüler FRÖHLICH ließ RÖSSLE 1913 die allergisch-hyperergische Entzündung am Mesenterium von Fröschen beobachten. Sommerfrösche waren spezifisch sensibilisiert worden. Wenn nun auf das unter dem Mikroskop ausgebreitete Mesenterium das betreffende Antigen reappliziert wurde, so setzte eine ungewöhnlich beschleunigte, heftige und andauernde Entzündung ein. An der Berührungsstelle mit dem Gift entstand eine fast augenblickliche Stase. Weitere, etwas von der Berührungsstelle entferntere Capillaren zeigten eine Plasmafüllung ohne Erythrocyten und nur geringe Strömung. In etwas weiterer Entfernung fanden sich dann Capillaren, die stark erweitert und gut durchströmt waren. Der Blutstrom schoß an den plasmagefüllten Capillaren vorbei, und ließ in sie nur Plasma und Leukocyten eintreten. Ferner waren im perifokalen Umkreis des Entzündungsherdens wechselnde Erweiterungen und Verengerungen der Venen und Arterien nachzuweisen, an den letzteren geradezu „Kontraktionsringe“; im allgemeinen waren zuerst Gefäßerweiterungen vorhanden, denen dann Zusammenziehungen folgten.

Es geht aus diesen Versuchen also hervor, daß durch eine fast augenblicklich erfolgende Stase die Blutzirkulation im Zentrum des Herdes erlosch, während um den Herd herum sich ein kollaterales Ödem entwickelte, das RÖSSLE als seröse Apoplexie bezeichnete. In der Umgebung dieses Herdes waren dann Leukocytenaustritte zu finden, woran auch reichlich eosinophile Leukocyten beteiligt waren. Es ergab sich weiter, daß die Reaktion sich in erster Linie an den Gefäßen abspielte mit Tonus- und Permeabilitätsänderungen derselben.

GERLACH setzte die von FRÖHLICH eingeleiteten Untersuchungen fort, indem er zu seinen Studien das klassische ARTHUSSCHE Phänomen verwendete. Als Versuchstiere dienten ihm Kaninchen, weiße Ratten, Meerschweinchen, Hund und Mensch. Die Sensibilisierung fand sowohl intraperitoneal als auch subcutan statt, die Erfolgsinjektion wurde subcutan in die Rückenhaut bzw. beim Kaninchen auch in die Haut der Ohren appliziert. Makroskopisch ließ sich

das typische ARTHUSSCHE Phänomen beobachten. Allerdings kam es beim Kaninchenohr und bei der Ratte nie zu einer Nekrose. Mikroskopisch konnte GERLACH zeigen, daß bereits nach einer Stunde die Reaktion einsetzte. Diese Reaktion zeichnete sich vor allem aus durch eine „kolossale Verquellung des Bindegewebes in Corium und Subcutis, im Zentrum des Herdes“. Diese Bindegewebsverquellung war so stark, daß die Capillaren und kleinen Gefäße komprimiert wurden, so daß sie allmählich ganz verschwanden. In einzelnen Gefäßchen waren zahlreiche Leukocyten angesammelt. In der Tiefe der Subcutis fand sich Stase, Überfüllung der Venen und Capillaren mit Leukocyten. Die Bindegewebskerne waren zum Teil noch gut erhalten, nur einzelne geschädigt.

Nach 24 Stunden war die Reaktion auf ihrem Höhepunkt angelangt. Nun war die Verquellung im Zentrum des Herdes so stark geworden, daß die Bindegewebsbündel kaum mehr zu unterscheiden waren. Die Bindegewebskerne fehlten auf weiten Strecken völlig. In die Gewebsspalten hatte es geblutet. Während die Verquellungszone ganz zellarm war, war die Peripherie ausgezeichnet durch einen breiten Wall von Leukocyten, durch Stase, Ödem, diffuse Blutungen, geringe Fibrinausscheidung. Die Venen und Capillaren waren teilweise nur durch Anhäufung von massenhaften Leukocyten markiert, ihre Wandung nekrotisch. In der weiteren Peripherie traten schon früh mobilisierte Bindegewebszellen auf, die Capillarendothelien waren geschwollen, aus der Adventitia lösten sich große Zellen ab. Nach 8 Tagen, bevor noch die nekrotische Partie abgestoßen war, wuchs von der Umgebung jugendliches Bindegewebe in den Herd ein. Nach Abstoßung der nekrotischen Partie reinigte sich der Geschwürsgrund und es bildete sich eine Narbe aus.

GERLACH konnte also auch hier wieder die aus den FRÖHLICHschen Untersuchungen bekannten Erscheinungen: die Stase, das Ödem, die leukocytäre Reaktion feststellen. Hinzu kam aber eine wesentliche Neuerscheinung, die Verquellung der Bindegewebsfasern, die in späteren Untersuchungen eine wesentlich größere Rolle als hier spielen sollte.

Die lokale anaphylaktische Reaktion ist nach GERLACH eine „hyperergische Entzündung“ im Sinne von RÖSSLE. Diese hyperergische Entzündung ist morphologisch nicht spezifisch. Sie zeichnet sich gegenüber Entzündungen am normergischen Tier nur durch ihren schnellen Verlauf, sowie durch die besondere Intensität der entzündlichen Erscheinungen aus.

Aus diesen Untersuchungen von FRÖHLICH und GERLACH zog RÖSSLE den Schluß, daß diese allergisch-hyperergische Entzündung die höchste Form der Entzündungsfähigkeit darstellt und als eine Erscheinung von höchster Zweckmäßigkeit angesehen werden muß. Denn durch die augenblicklich einsetzende Stase wird die Resorption des Antigens verhindert, durch das kollaterale Ödem werden die hohen Antigenkonzentrationen verdünnt, durch die Umkehrung der capillären Blutströme die Menge der zirkulierenden und so zu den Shockorganen gelangenden Antigenmengen herabgesetzt.

Diese Vorstellung von der Zweckmäßigkeit der hyperergischen Entzündung entspricht durchaus dem teleologischen Bild, das RÖSSLE auch sonst von der Entzündung gibt. Nach ihm ist die Entzündung ja eine parenterale Verdauung, wodurch das Bindegewebsorgan den Organismus von Fremdstoffen zu reinigen sucht. RÖSSLE hat diesen Entzündungsbegriff phylogenetisch zu entwickeln versucht, indem er die „Entzündungsfähigkeit“ als eine Funktion des Mesoderms



und seiner Abkömmlinge betrachtete, die aus einer Urfunktion des Bindegewebes, einer besonderen Form der Verdauung hervorgegangen sei und sich von ihren primitivsten Anfängen bis zu ihrer höchsten Entwicklung gesteigert hätte. RÖSSLE kommt so zur Aufstellung einer physiologischen Entzündung. Als solche betrachtet er z. B. die Morphallaxien, worunter der Umbau und Ersatz von Geweben bzw. ganzen Organen unter Einschmelzung des ursprünglichen geweblichen Bestandes zu verstehen ist; am bekanntesten sind diese Erscheinungen beim Übergang vom Larvenstadium zur endgültigen Tierform. Auch im fetalen Leben der höheren Tiere spielt nach RÖSSLE die physiologische Entzündung eine Rolle bei der Beseitigung temporär angelegter Organe. Auch die normalen cellulären Vorgänge im Bindegewebe bei der Verdauung, z. B. im Bereiche der Darmwand stellen eine physiologische Entzündung dar. Schließlich gibt es nach ihm sogar eine physiologische Entzündung, die der Organismus zu Dauereinrichtungen, ja zu Organen umgestaltet hat, wozu der Thymus, die lymphadenoiden Organe und die geschlossenen Lymphdrüsen zu rechnen wären, die nach RÖSSLE Entzündungsorgane und organisierte Entzündungen darstellen.

Dieser Begriff der „physiologischen Entzündung“ ist von MARCHAND abgelehnt worden, worauf hier nicht näher eingegangen werden kann.

Die Untersuchungen über die lokale anaphylaktische Reaktion wurden von GERLACH und von KLINGE fortgesetzt und in ihrem Verlauf an einzelnen Organen studiert. Einmal handelte es sich dabei um die Frage nach der Zellständigkeit der anaphylaktischen Entzündung, zum anderen aber ging die Frage darum, welche Organe sich an dem Abwehrkampf gegen die Eindringung von Fremdstoffen beteiligen.

In den oben erwähnten Versuchen suchte GERLACH durch Abschnürung mit einem Gummischlauch ein Ohr bzw. einen Schenkel sensibilisierter Kaninchen vom Kreislauf zu trennen und setzte nun in dieses Organ die Erfolgsinjektion. Er fand nun hier zwar ein Ödem, das dem an dem Ohr der nicht abgebundenen Seite glich, aber trotzdem waren hieraus keine bindenden Schlüsse zu ziehen, da das Ohr einmal nicht völlig blutleer gemacht werden konnte und zum anderen die Abklemmung nach 4 Stunden wegen der Gefahr der Nekrose wieder gelöst werden mußte.

In weiteren Untersuchungen wählte GERLACH das überlebende Ohr sensibilisierter Kaninchen als Testobjekt. Es wurde dazu ein Ohr eines hochsensibilisierten Kaninchens abgetrennt und von der Arterie aus mit RINGER- bzw. LOCKE-Lösung durchspült. Dann wurde in dieses Ohr subcutan Serum injiziert. Es bildete sich nun im Laufe der nächsten Stunden ein Ödem aus, das sich von der Injektionsstelle nach der Ohrwurzel hinunterzog. Das Ödem war wesentlich stärker als die durch die Injektion verursachte Schwellung und war auch nach 24 Stunden noch nachweisbar. Die mikroskopische Untersuchung ergab jedoch beim Vergleich mit Kontrollpräparaten anderer einfach durchspülter Ohren keinen Unterschied. Es war also auch so keine Möglichkeit gegeben, die Frage der Zellständigkeit der anaphylaktischen Entzündung zu entscheiden.

KLINGE versuchte diese Fragen einer Lösung näherzubringen, indem er überlebende Organe sensibilisierter Kaninchen mit RINGER-LOCKE-Lösung durchströmte, der das spezifische Antigen zugesetzt war. Er durchströmte Ohren, Nieren, Lebern, Lungen und Milzen. Alle Organe zeigten keine histologischen Veränderungen gegenüber den Kontrollorganen mit Ausnahme der Milz. Hier

fanden sich nekroseartige Bilder in den Follikeln, Zerfall von Lymphocyten und Phagocytose der Kerntrümmer in den geschwollenen Reticulumzellen der Follikel. Er zog daraus den Schluß, daß die Gewebsallergie beim Kaninchen gegenüber Vorbehandlung mit artfremdem Serum sich nicht am ganzen Mesenchym, sondern nur an bestimmten Teilen des reticuloendothelialen Systems abspielt und daß diese Gewebe irgendwelche Beziehungen zu anaphylaktischen Zustände haben. „Insbesondere der Milz würde dann auch für die Lokalisation anaphylaktischer Zustände in irgendeiner Weise eine besondere Rolle zukommen.“

Es sollte sich in der Folge bald herausstellen, daß diese Ansicht von einer Sonderstellung der Milz im anaphylaktischen Geschehen in keiner Form stichhaltig war.

In bezug auf die Frage von der Zellständigkeit der anaphylaktischen Reaktionen äußerte sich KLINGE dahin, daß zur anaphylaktischen Entzündung weder allein celluläre, noch allein humorale Vorgänge führen, sondern daß „der Erscheinung hyperergischer Entzündungsvorgänge nach Sensibilisierung mit artfremdem Eiweiß ein komplizierter Vorgang zugrunde liegt, der sich aus Leistungen der Zellen und solchen der Säfte in engster Wechselwirkung und gegenseitiger Abhängigkeit zusammensetzt“.

In weiteren Untersuchungen über die anaphylaktische lokale Reaktion suchte KLINGE die Faktoren zu erfassen, die für das Zustandekommen dieser Reaktion wichtig sind. Weder Milzexstirpation noch Speicherung von Tusche und Trypanblau im Reticuloendothel vermochten die lokale hyperergische Entzündung zu hindern, woraus hervorgeht, daß die ursprüngliche Annahme KLINGES von der Bedeutung der Milz für das Zustandekommen der hyperergischen Entzündung sich als nicht stichhaltig erwies. Dagegen bedeutete die örtliche Anwendung von Trypanblau und die dabei erfolgende Speicherung im Bindegewebe einen Schutz des Gewebes vor der anaphylaktischen Reaktion. KLINGE schloß daraus, daß die Aufnahme des Farbstoffes ins Gewebe dessen Zellen an der Teilnahme am anaphylaktischen Geschehen hindert und weiter, daß es eine Gewebsanaphylaxie geben müsse, die unabhängig vom Blutserum sein müsse.

In den früher erwähnten Versuchen über die lokale anaphylaktische Reaktion hatte GERLACH in Übereinstimmung mit RÖSSLE den Beweis erbracht zu haben geglaubt, daß es sich dabei um eine lokale Leistungssteigerung handele, die die Aufgabe habe den eingebrachten Fremdstoff zu lokalisieren und zu vernichten. Bei dieser subcutanen Einführung des Antigens beteiligte sich das Mesenchym an Ort und Stelle an dem Abwehrkampf. Zur Lösung der Frage, welchen Organen die Abwehr bei intravenöser Zufuhr des Antigens zufiele, benützte GERLACH den alten ÖLLERSchen Versuch der Einbringung von Hühnerblutkörperchen in die Blutbahn. Es zeigte sich, daß Leber und Milz und in ihnen das Reticuloendothel die Lokalisation des Fremdblutes übernehmen. Schon bei den normergischen Tieren war das Reticuloendothel in voller Bereitschaft, in erhöhtem Maße aber bei den sensibilisierten Tieren. Es ergibt sich also auch hier wieder, wie bei der lokalen Reaktion, daß es sich bei den sensibilisierten Tieren gegenüber den nicht vorbehandelten „um eine nach Art und Tempo beschleunigte Reaktion derselben Elemente handelt“. Nur war bei der lokalen Anwendung das gesamte betroffene Mesenchym beteiligt, dagegen bei der

intravenösen Einverleibung das reticuloendotheliale System, insbesondere in Leber und Milz, dagegen nicht die Endothelien der gesamten Strombahn. GERLACH kommt so zu einer Ablehnung einer Beteiligung des gesamten „aktiven Mesenchyms“ im Sinne von SIEGMUND.

Schon die genannten Autoren hatten sich bei der Untersuchung der lokalen anaphylaktischen Entzündung nicht mehr auf das Testobjekt von ARTHUS, die äußere Haut beschränkt. In der Tat gibt es kaum ein Organ, das nicht von den verschiedensten Autoren auf seine Fähigkeit zur anaphylaktischen Entzündung untersucht worden wäre. Diese Untersuchungen liegen teils um dieselbe Zeit wie die erwähnten, teils früher, teils später. So zeigte FRIEDBERGER bereits 1911, daß es gelingt eine anaphylaktische Reaktion der Lunge hervorzurufen. Er sensibilisierte Meerschweinchen mehrmals in Intervallen mit Serum und ließ sie dann unter einer Glasglocke einen Serumspray einatmen. In der Lunge solcher Tiere waren deutliche Entzündungserscheinungen nachweisbar, über die FRIEDBERGER allerdings keine genaueren Angaben machte. Auch BUSSON versuchte eine lokale Anaphylaxie der Luftwege durch Inhalation eines Serumsprays hervorzurufen.

Eine etwas genauere Untersuchung über das gleiche Thema gibt es von ISHIOKA. Dieser Autor modifizierte das Verfahren von FRIEDBERGER und injizierte sensibilisierten Meerschweinchen das Serum durch einen kleinen Schnitt direkt in die Trachea. Neben anaphylaktischen Allgemeinreaktionen fand er eine interstitielle Pneumonie, aber auch eine echte Pneumonie von lobärem Charakter. Auch SCHLECHT und SCHWENKER beschäftigten sich um dieselbe Zeit mit dem gleichen Problem, indem sie das Verfahren von FRIEDBERGER anwandten und sensibilisierte Meerschweinchen einen Serumspray einatmen ließen. Es kam bei manchen Tieren zu einer völligen pneumonischen Infiltration der Oberlappen, wobei in den Infiltraten reichlich Eosinophile vorhanden waren. Sowohl in der Umgebung von Bronchien waren diese eosinophilen Zellen nachzuweisen als auch in den Alveolen, von denen zahlreiche völlig damit angefüllt waren.

Auf das Prinzip der Inhalation versprayerter Eiweißlösungen griffen KALLOS und PAGEL bei ihren Untersuchungen über das experimentelle Bronchialasthma zurück. Sie verwendeten jedoch eine Apparatur, die eine so feine Vernebelung ermöglichte, daß der Tröpfchendurchmesser 0,005 mm unterschritt, wodurch erreicht wurde, daß die Tröpfchen bis in die Lungenalveolen gelangten. Sie machten nun durch Injektion oder Inhalation Meerschweinchen allergisch, und ließen sie dann dieselbe Eiweißlösung, mit der sie sensibilisiert hatten, in vernebeltem Zustande einatmen. Bereits nach 1 bis 3 minutiger Inhalation reagierten die Tiere mit schweren Erscheinungen: Unruhe, erhöhter, später verminderter Atemfrequenz, Cyanose von Schnauze und Ohren, trockenem Husten. In etwa 20 bis 30 Minuten trat unter starker expiratorischer Dyspnoe der Tod ein. Makroskopisch zeigten solche Tiere eine hochgradige Lungenblähung. Es ließ sich weiter nachweisen, daß bei Tieren, die nicht so lange im Versuch belassen wurden und am Leben blieben, keine Antianaphylaxie eintrat, so daß immer wieder erneute Anfälle auszulösen waren. Die genannten Autoren konnten auch zeigen, daß auch geformte Elemente solche Anfälle hervorzurufen vermögen. Sie sensibilisierten zu diesem Zweck Meerschweinchen mit Kaninchenerythrocyten und ließen sie eine vernebelte Suspension derselben Erythrocyten

inhalieren. Es traten auch hierbei typische asthmatische Anfälle auf. Durch häufige Wiederholung dieser Anfälle stellte sich schließlich ein Zustand ein, den KALLOS und PAGEL dem menschlichen Status asthmaticus gleichsetzten. Die Versuchstiere hatten in diesem Zustand eine chronische Bronchitis mit Asthmageräuschen über den Lungen und Husten mit eosinophilen Sekreten.

Histologisch fanden sich nun bei diesen Tieren folgende Befunde:

Im Mittelpunkt der Veränderungen standen die noch knorpelhaltigen mittelgroßen Bronchien. Schon nach einmaligem Versuch fanden sich eosinophile Zellen im Bronchus, die anscheinend durch die Basalmembran zum Epithel gewandert waren. Die peribronchialen und submukösen Gefäße der Bronchien waren strotzend mit Eosinophilen gefüllt. Am Bronchialepithel machte sich eine starke Schleimbildung geltend mit Umwandlung der Epithelien in Becherzellen. Dort, wo die Eosinophilen in besonders großer Zahl durch das Epithel wanderten, bildete sich eine Schleimmasse, die mit den Eosinophilen verfilzt wie ein Thrombus der Bronchiallichtung anlag. Diese Maße vergrößerte sich und wurde ins Lumen abgestoßen. Auch in den Alveolaresepten bildeten sich Knötchen, die ausschließlich aus Eosinophilen bestanden. Auch die Lumina mancher Alveolen waren mit Eosinophilen erfüllt und boten so das Bild einer Pneumonie. In der Wand der kleinen Bronchien und in den Alveolaresepten war eine ödematöse Quellung vorhanden, die Basalmembran war verdickt. Im Zusammenhang mit diesen Bronchialveränderungen standen Störungen des Luftgehaltes in Form von Atelektasen und vikariierenden Emphysemen.

Aus diesen ganzen Beschreibungen geht hervor, daß KALLOS und PAGEL offenbar nicht so schwere Entzündungen gefunden haben, wie sie von FRIEDBERGER, BUSSON, ISHIOKA, SCHLECHT und SCHWENKER beschrieben wurden. Dagegen stimmen ihre Befunde mit den bei Asthmatikern festgestellten überein.

Auch KRAUSPE und THIESS befaßten sich mit der anaphylaktischen Lungenentzündung. Sie injizierten im Anschluß an die Versuche von ISHIOKA Kaninchen, die mit Pferdeserum vorbehandelt waren, die Erfolgsinjektion in die Trachea. Sie stellten zwar ähnliche Befunde wie ISHIOKA fest, zogen aber daraus andere Schlüsse. Sie fanden ebenfalls eine Entzündung, die aber nicht, wie ISHIOKA angab, lobär, sondern herdförmig begrenzt war. Es entstand zunächst eine katarrhalische Entzündung mit Beteiligung der Alveolarepithelien bis zur Riesenzellenbildung. Die Bronchien waren an der Entzündung stark beteiligt. Auf das katarrhalische Entzündungsstadium folgte eine Leukocytenexsudation in die Alveolen; das Exsudat war auch dabei fibrinarm. Charakteristisch war weiter die Neigung zu ausgedehnten Nekrosen und im späteren Stadium zu bindegewebiger Organisation der entzündlichen Ausschwätzung.

Faßt man die Ergebnisse der experimentellen Untersuchungen über die anaphylaktische Entzündung der Lungen zusammen, so läßt sich feststellen, daß je nach der Versuchsanordnung entweder Veränderungen auftraten, die dem menschlichen Asthma bronchiale glichen, oder solche, die Ähnlichkeit mit der Herdpneumonie besaßen.

Auch am Herzen wurde die lokale anaphylaktische Reaktion angestellt. Am ausführlichsten sind wohl die Untersuchungen von D. SEEGAL, B. C. SEEGAL und E. L. JOST. Von diesen Autoren wurden Kaninchen mit Eiereiweiß sensibilisiert und bei hohem Antikörpertiter das Antigen in den Herzbeutel injiziert. Nach 2—18 Tagen wurden die Tiere durch intravenöse Alkoholinjektion getötet.

Makroskopisch erwiesen sich die Herzen erweitert, an der Oberfläche stark gerötet. Das Perikard war verdickt und herdförmig leicht adhärent am Epikard. In etwa einem Viertel der Versuche war die Herzbeutelflüssigkeit sanguinolent, vermehrt und enthielt Fibrinflocken; außerdem waren kleine subepikardiale Blutungen vorhanden. Mikroskopisch waren nicht nur Veränderungen am Epikard, sondern auch am Herzmuskel festzustellen: es waren Nekrosen von Muskelzellen, sowie Nekrosen im Bindegewebe und an den Gefäßen vorhanden. In diesen Gebieten fand sich eine hämorrhagische und celluläre Infiltration, wobei die Zellen im Frühstadium bis zu 2 Tagen aus Leukocyten, in späteren Stadien aus Lymphocyten und Mononukleären bestanden. Häufig lagen diese Infiltrate perivascular. Sie unterschieden sich durch ihre Massigkeit leicht von den spontan beim Kaninchen vorkommenden kleinen Infiltraten. Aber nicht nur im Herzmuskel, sondern auch im intraperikardial gelegenen Aortenteil waren schwere Veränderungen nachzuweisen: sie betrafen hauptsächlich die Adventitia der Aorta und bestanden aus Ödemen, Hämorrhagien und zelligen Infiltraten. Drei Aorten zeigten auch Intimaveränderungen mit Ansammlung polymorpher Zellen in der subendothelialen Schicht. In einem Drittel der Fälle war ihre Intima völlig zerstört und die innere Hälfte der Gefäße mit Leukocyten infiltriert.

Auch LONGCOPE berichtet über Myokardschäden sensibilisierter Tiere, doch sind die von ihm erwähnten Veränderungen relativ gering und es war weder eine Perikarditis noch eine Aortitis vorhanden.

Auffallend an diesen Untersuchungen von SEEGAL und JOST ist, daß die lokale anaphylaktische Entzündung, die an einer serösen Haut dem Herzbeutel gesetzt worden war, nicht auf diesen beschränkt blieb, sondern auf den Herzmuskel und die Aorta übergriff. Es besteht hier ein gewisser Gegensatz zu den Untersuchungen von ROULET, der eine andere seröse Haut zum Gegenstand dieser Untersuchungen gemacht hatte, nämlich die Pleura. ROULET injizierte sensibilisierten Meerschweinchen das Antigen in die Pleura. Innerhalb von 5 Tagen entwickelten sich umschriebene Granulome, die erst spät vascularisiert wurden, nachdem zunächst eine Nekrose des Endothels und eine Zellwucherung oft mit Riesenzellenbildung vorausgegangen war. Das Lungengewebe selbst wurde von der Entzündung nicht ergriffen. ROULET zog daraus den Schluß, daß auch bei Auslösung einer hyperergischen Entzündung auf einer serösen Membran das Prinzip dieser Entzündung gewahrt bleibt, nämlich, daß die Giftwirkung beschränkt bleibt, daß der Gift herd ausgeschaltet und abgesperrt wird, was ja im Sinne der RÖSSLESchen Anschauung von der hyperergischen Entzündung einen sehr zweckmäßigen Vorgang darstellt.

Auch im Gehirn wurde die lokale anaphylaktische Reaktion ausgelöst, und zwar von DAVIDOFF, B. C. SEEGAL und B. SEEGAL. Sie injizierten Kaninchen zunächst zweimal 0,1—0,2 ccm artfremdes Eiweiß durch ein kleines Trepanationsloch ins Gehirn, sensibilisierten dann intravenös und setzten schließlich die Erfolgsinjektion intracerebral. Das Ergebnis war folgendes: die betreffende Hemisphäre war verbreitert, geschwollen und wies stärkste Hämorrhagien auf. Alle nervösen Elemente waren in dieser Hemisphäre praktisch zugrunde gegangen. Nur die Gefäße waren noch als Ringe vorhanden, wobei aber die Muskelzellen der Gefäßwände zugrunde gegangen waren, so daß die Wände amorph erschienen. Einige der großen Gefäße zeigten Rupturen, die offenbar verantwortlich waren für die Blutungen. In der Umgebung des Nekroseherdes fanden sich dicke

Leukocyteninfiltrate unter lebhafter Beteiligung von Eosinophilen. Manche Leukocyten waren beladen mit Blutpigment. In späteren Stadien war der ganze nekrotische Herd eingesunken und verdichtet, mit lebhaften Gliawucherungen in der Umgebung. Diesen morphologischen Gehirnveränderungen entsprachen neurologische Symptome: Konvulsionen, Rotation des Kopfes nach der entgegengesetzten Seite.

SSOLOWJEW und ARIEL untersuchten die hyperergische Entzündung an den weichen Hirnhäuten. Sie sensibilisierten Kaninchen mit normalem Pferdeserum, wobei sie das Antigen durch Suboccipitalstich in den Arachnoidealraum einführten. Sie beabsichtigten dadurch eine möglichst sichere Sensibilisierung der weichen Häute zu erzielen. Sie verabreichten auf diese Weise drei Injektionen in Mengen von 0,1—0,2 ccm in Abständen von 2 Tagen und setzten dann 17 bis 21 Tage später auf die gleiche Weise die Erfolgseinjektion. Nach der Erfolgseinjektion zeigten die Tiere öfter vorübergehende Dyspnöe und Benommenheit. Mikroskopisch zeigten sich folgende Veränderungen: Bereits 3 Stunden nach der Erfolgseinjektion war eine eitrige Entzündung vorhanden mit viel Eosinophilen im Exsudat, mit hyalinen Thromben und herdförmiger fibrinoider Umwandlung des Bindegewebes. Fünf Tage später waren noch nekrotische Massen im Subarachnoidealraum vorhanden, die von Makrophagen phagocytirt wurden. In einer zweiten Versuchsreihe injizierten sie eine etwas größere Antigenmenge noch häufiger. Die Folge davon war eine sehr starke Meningitis mit schweren klinischen Erscheinungen. Histologisch waren die Veränderungen noch schwerer als bei der ersten Versuchsreihe. Es fanden sich wieder eine fibrinoide Umwandlung des Bindegewebes, der weichen Hirnhäute und hyaline Venenthromben, daneben aber auch schwere Arterienveränderungen mit fibrinoider Umwandlung ihrer Wand, mit Nekrose und zelliger Durchsetzung, also eine schwere Arteriitis. Als Folge dieser Gefäßveränderungen waren schwere Zirkulationsstörungen mit gelegentlichen Blutungen in der Hirnsubstanz zu beobachten.

SHAPIRO und IVY untersuchten die lokale anaphylaktische Reaktion am Magen. Sie verwendeten als Versuchstiere Kaninchen und Hunde. An den letzteren nahmen sie eine Magenoperation vor, wobei sie das Antrum pylori resezierten, das distale Ende blind verschlossen, das proximale Ende in die Haut einnähten und eine Gastroduodenalanastomose End zu Seit anlegten. Die Tiere wurden nun durch parenterale Eiweißzufuhr sensibilisiert und schließlich die Erfolgseinjektion in die Submucosa der in die Haut eingenähten Pylorus tasche gesetzt. Der Erfolg war, daß an dieser Stelle Geschwüre entstanden von verschiedener Heilungstendenz und infolgedessen Heilungszeit. Manche Geschwüre wurden auch chronisch.

Die Kaninchen wurden nicht so operiert wie die Hunde, sondern durch parenterale Eiweißinjektionen sensibilisiert, dann, nachdem das ARTHUSSCHE Phänomen an der Haut positiv geworden war, der Magen durch einen kleinen Operationsschnitt freigelegt und nun durch Serosa und Muscularis hindurch die Erfolgseinjektion in der Submucosa angebracht. Der Erfolg war der gleiche wie bei den Hunden. Auch bei den Kaninchen entstanden Magengeschwüre, und zwar sowohl im Fundus wie im Pylorus. Durch neue Antigeninjektionen ließen sich bei beiden Tiergattungen immer wieder neue Geschwüre hervorrufen. Die Kaninchen reagierten aber im ganzen weniger stark als die Hunde. Im übrigen war auch bei passiver Sensibilisierung der Erfolg der gleiche.

Auch an den Nieren wurde von einer Anzahl von Forschern die lokale anaphylaktische Reaktion geprüft.

LONG und FINNER verwendeten Schweine, die sie mit Tuberkulose infizierten. Dann durchspülten sie die Niere von der freigelegten Nierenarterie aus mit Tuberkulin.

Sie stellten schwere entzündliche Veränderungen an den Glomerulis fest, bei degenerativen Veränderungen an den Harnkanälchen. An den Glomerulis fielen besonders die entzündlichen Endothel- und Epithelwucherungen auf.

HEPLER und SIMONDS sensibilisierten Kaninchen solange mit subcutanen Injektionen von Pferdeserum bzw. krystallisierten Eialbuminen, bis an der Impfstelle das ARTHUSSCHE Phänomen auftrat. Die nächste Injektion wurde dann ohne Eröffnung der Bauchhöhle durch die Bauchdecke hindurch in die Niere verabfolgt. Eine bis acht solcher Injektionen wurden in Intervallen von 5—6 Tagen ausgeführt. 24—48 Stunden nach der letzten Injektion wurde die Mehrzahl der Tiere getötet, einige aber auch länger, bis zu 1 Monat am Leben gelassen. Bei allen innerhalb von 72 Stunden getöteten Tieren fanden sich Hämorrhagien, auch bei den Kontrolltieren, denen entweder nur Kochsalzlösung oder nur einmal Eiweiß injiziert worden war. Dagegen waren die Nekrosen nur bei den sensibilisierten Tieren festzustellen. Die Entzündung zeichnete sich durch ihre Intensität und Schnelligkeit aus.

Auch GERLACH befaßte sich mit der anaphylaktischen Reaktion der Niere. Er spritzte Kaninchen, die mit Hammelblutkörperchen sensibilisiert worden waren, das Antigen direkt in die Niere ein. Da er keinerlei Veränderungen fand, schloß er daraus, daß die Niere weder Shockorgan sei noch Shockgewebe enthalte.

Dasselbe Resultat hatten Versuche von LETTERER, der Kaninchen mit Pferdeserum sensibilisierte und ihnen dann das Antigen in die Nierenarterie injizierte. Er konnte ebenfalls keine Veränderungen an den Glomerulis feststellen. In weiteren Versuchen über das Problem benutzte LETTERER Frösche, die er mit Pferdeserum oder Kaninchenserum durch Injektion in den Lymphsack sensibilisierte; die Erfolgseinjektion wurde intravenös gegeben. Von solchen vorbehandelten Tieren wurde die Niere freigelegt und auf die Glomeruli etwas Serumpulver aufgestreut. Während sich nun bei den normergischen Tieren keine nennenswerten Veränderungen beobachten ließen, kam es bei den sensibilisierten Tieren sofort nach der Bestäubung mit dem Antigen zu einer Stase in den Glomerulusschlingen. Gelegentlich wurde nach der Lösung der Stase ein Leerlaufen der Capillarschlingen beobachtet. Einmal kam es nach dem Leerlauf zu einem Einströmen lediglich von Leukocyten, ähnlich den Erscheinungen, die FRÖHLICH am Mesenterium beobachtet hat. Aus seinen Beobachtungen schloß LETTERER, daß die Glomerulusschlingen sehr wohl zur allergischen Reaktion fähig seien.

Weitere Untersuchungen über die allergisch-hyperergische Entzündung der Niere stammen von MASUGI. In gleicher Weise wie GERLACH verabfolgte er den Kaninchen, die in der üblichen Weise mit Pferdeserum bzw. Eiereiweiß durch subcutane, intraperitoneale oder intravenöse Injektion sensibilisiert worden waren, die Erfolgseinjektion in die Nierenarterie. Hierbei wurde das Pferdeserum oft in Vermengung mit Gelatinelösung oder Gummiarabicum-Lösung injiziert, und nach der Injektion die Nierenarterie für 5—10 Minuten abgeklemmt. Manchmal wurde die Erfolgseinjektion mehrfach gegeben. Dabei stellte es sich heraus,

daß bei den Versuchen mit Pferdeserum die Veränderungen relativ gering, ja fast negativ waren, während bei den Versuchen mit Eiereiweiß schwere Nierenschädigungen festzustellen waren. Diese Veränderungen spielten sich vor allem an den Glomerulis ab, und zwar zeigte sich in den Capillarschlingen eine Stase und eine Fibrinthrombenbildung. Diese beiden Vorgänge setzten sehr akut ein und hielten lange an. Die Glomeruli waren dabei in der Regel völlig erkrankt, während bei den Kontrolltieren höchstens einzelne Capillarschlingen verändert waren. Außerdem war bei den hochsensibilisierten Tieren ein diffuses Ergriffensein sämtlicher Glomeruli festzustellen. Bei einigen Tieren konnten auch Prozesse erzielt werden, die mehr den chronischen Formen der diffusen menschlichen Glomerulonephritis glichen. Auf die Stase waren Veränderungen an den Arterienwänden und Infarktbildungen zurückzuführen. Die stasierten Gefäßabschnitte waren erweitert, ihre Wand mit Blut und fibrinoider Flüssigkeit durchtränkt. Im Lumen dieser Gefäße wurde eine fibrinoide Masse abgelagert. Diese Masse wurde bald wieder rekanalisiert. Schließlich war noch eine Wucherung der Endothelien der Intima festzustellen, so daß aus all diesen Veränderungen an den Gefäßen sich eine Ähnlichkeit mit der Periarteriitis nodosa ergab.

Je nachdem nun mehr die Glomerulusläsion oder die Arterienbeschädigung im Vordergrund stand, ergaben sich verschiedene Nierenbilder. Im ersten Falle war eine große Ähnlichkeit mit der schweren diffusen menschlichen Glomerulonephritis vorhanden, im zweiten Falle bedingten die Arterienläsionen Infarktbildungen, ähnlich denjenigen, die von FISCHBERG bei einem auf die Niere beschränkten Fall von Periarteriitis nodosa beschrieben worden waren.

LONGCOPE konnte die anaphylaktische Entzündung am Peritoneum hervorrufen. Wenn er längere Zeit Eiereiweiß oder Pferdeserum intraperitoneal injizierte, so konnte er feststellen, daß das Netz und das Bauchfell verdickt und opak waren und daß dieses Aussehen von einer Entzündung herrührte. Das omentale Fettgewebe war dicht mit Eosinophilen infiltriert zusammen mit kleinen Rundzellen und Fibroblasten. Diese eosinophilen Zellen fanden sich in größerer Menge jedoch nur beim Meerschweinchen. Bei Katzen und Kaninchen waren nur wenig Eosinophile vorhanden. Das Peritoneum war aber auch hier chronisch entzündet, das Bindegewebe stark zellig infiltriert und verdickt.

Über die anaphylaktische Reaktion in der Leber berichtete CHOI. Er sensibilisierte Meerschweinchen mit Pferdeserum und verabfolgte die Erfolgsdosis in die Leber. Er beobachtete in der Leber Hämorrhagien auch bei den Kontrolltieren, eine allergische Entzündung aber nur bei den sensibilisierten Tieren, die am schwersten 30 Minuten bis 4 Stunden nach der Erfolgsinjektion war. Nach seinen Feststellungen unterscheidet sich die anaphylaktische Entzündung von anderen durch ihre schwere und rasche Entwicklung. In den Infiltraten war ferner die starke Beimengung von eosinophilen Zellen bemerkenswert.

GRÉGOIRE untersuchte die allergischen Veränderungen des lymphatischen Gewebes. Während beim normergischen Meerschweinchen die subcutane Injektion von Pferdeserum nur eine lokale Reaktion im lymphatischen Gewebe und Reticulumgewebe der regionären Lymphknoten hervorrief, war dies anders beim sensibilisierten Tier. Hier fand sich eine Größenzunahme der Lymphknoten, die sich nicht allein auf die regionären Lymphknoten beschränkte. Diese Vergrößerung beruhte auf einer ödematösen Schwellung und einer Hyperplasie des lymphatischen, lymphoiden und Reticulumgewebes. Am stärksten



war natürlich die Wirkung auf die regionären Lymphknoten, in denen die Keimzentren größer waren als die Sekundärknötchen anderer Drüsen. In den ersten 3 Stunden war diese Reaktion auf die Impfgegend lokalisiert, nach drei Tagen aber hatte sich die Reaktion verallgemeinert und war auch nach 8 Tagen noch sehr deutlich.

Diese Untersuchungen GRÉGOIRES gaben RÖSSLE Veranlassung diese Lymphknotenvergrößerungen mit dem „Status lymphaticus“ zu vergleichen. Er hat dabei der Meinung Ausdruck gegeben, daß beim Status lymphaticus möglicherweise allergische Zustände des lymphatischen und lymphoiden Systems infolge Durchlässigkeit der Schleimhäute für Infektionserreger und für antigene Stoffe der Nahrung (Trophallergien) vorliegen könnten.

Sehr eingehende Untersuchungen über die anaphylaktische Reaktion an Gelenken verdanken wir KLINGE. Er sensibilisierte Kaninchen mit Pferdeserum, das im Schlachthof gewonnen und inaktiviert worden war, und zwar wurde dieses Serum in verschiedenen langen Zeitabständen und verschieden oft injiziert. Dann bekamen die Versuchstiere einmalige oder mehrmalige Injektionen im Laufe von Monaten ins rechte Kniegelenk. Verschieden lange Zeit nach der letzten Injektion ins Gelenk, und zwar einen Tag bis mehrere Monate danach wurden die Tiere getötet. Bei der makroskopischen und mikroskopischen Untersuchung ließen sich nun schwere Veränderungen feststellen, die die Gelenke, die parartikulären Weichteile und die Sehnen betrafen. Das morphologische Bild war dabei bei den einzelnen Tieren recht verschieden. Eine einmalige Einspritzung in das Gelenk eines normergischen Tieres rief so gut wie keine Entzündungserscheinung hervor. Bei denjenigen Tieren, die lange Zeit mit verschiedenen Eiweißmengen vorbehandelt worden waren, war die durch die Erfolgsinjektion erzeugte Entzündung relativ schwach. Das morphologische Bild war charakterisiert dadurch, daß als Entzündungszellen fast nur Monocyten und Abkömmlinge der fixen Bindegewebszellen auftraten, während Leukocyten sich so gut wie nicht beteiligten. Wenn dagegen die Sensibilisierung mit häufigen und großen Eiweißdosen vorgenommen wurde, so war das Entzündungsbild ein ganz anderes. Nun bewirkte die Erfolgsinjektion in das Gelenk eine stürmische Entzündung von phlegmonösem Charakter in den Synovialgeweben, durch die ganze Zotten zerstört wurden. An dieser Entzündung waren hauptsächlich Leukocyten beteiligt. Aus diesen Verschiedenheiten ging hervor, daß das Gewebsbild und die Heftigkeit der Entzündung wesentlich abhängig war von der Art der Sensibilisierung.

Neben diesen wechselnden Befunden stellte aber KLINGE morphologische Veränderungen fest, die allen Versuchstieren gemeinsam waren, und zwar waren dies bestimmte degenerative Veränderungen im Bindegewebe. In den Gelenkzotten, im Sehnen- und Bänderapparat, in der Kapsel und in den parartikulären Weichteilen waren unscharf begrenzte Herde vorhanden, in denen die Bindegewebsfasern nicht immer färbbar waren. Grundsubstanz und Fibrillen waren hier zu einer homogenen wachartigen Masse aufgequollen, die zum Teil die Fibrinreaktion gab. Die Bindegewebszellen im Innern dieser Herde waren zugrunde gegangen. Am Rande war ein Granulationsgewebe festzustellen, das aus Monocyten und Histiocyten bestand und allmählich den Nekroseherd abkapselte und zellig umwandelte. Auch Riesenzellen waren hier nicht selten zu beobachten. Die in den Synovialzotten vorhandenen Knoten waren nach

der Gelenkhöhle zu aufgebrochen, so daß eine ulceröse Arthritis entstand. Am Knorpel spielten sich degenerative und entzündliche Prozesse ab. Er degenerierte hyalin, faserte auf, an der Oberfläche kam es zur fibrinoiden Degeneration, schließlich gewannen entzündliche Prozesse die Oberhand, so daß schließlich der Knorpel von einem Pannus überzogen war. Diese herdförmigen Veränderungen beschränkten sich aber nicht auf das Gelenk, sondern man fand sie auch in der näheren und weiteren Umgebung der Gelenke, im Bindegewebe, in Sehnen, in Fascien. Auch in den Gefäßen in der Umgebung der Gelenke waren in der Intima und Media solche Herde nachzuweisen. Auch die Skelettmuskeln in der Nähe solcher Gelenke blieben nicht frei von Veränderungen. Sie waren oft von kleineren und größeren wachstartigen Nekrosen durchsetzt. Die Muskeltrümmer waren umgeben von großen mehrkernigen Bindegewebszellen, die allmählich die Nekrosen resorbierten, so daß schließlich nur ein kleines Zellknötchen übrig blieb.

In weiteren Untersuchungen gemeinsam mit FRICKE konnte KLINGE weiter zeigen, daß solche Veränderungen nicht nur mit Pferdeserum, sondern auch mit Hammel- und Hundeserum hervorgerufen werden konnten, und daß nicht nur beim Kaninchen, sondern auch bei anderen Versuchstieren, wie Katzen, Hund und Hammel die Versuche gleichsinnig verliefen. Bei längerdauernden Versuchen entstand schließlich eine Arthritis deformans oder aber eine Gelenkankylose. Diese experimentellen Ergebnisse betrachtete KLINGE als einen Beweis für seine Theorie, daß der menschliche Rheumatismus als eine allergisch-hyperergische Entzündung zu betrachten sei. Diese Versuche KLINGES wurden von DSCHÜ YÜ BI im ASCHOFFSchen Institut nachgeprüft. DSCHÜ YÜ BI konnte in gleicher Weise wie KLINGE durch intraartikuläre Einspritzung von Pferdeserum Gelenkveränderungen hervorrufen, die einen ausgesprochen produktiven Charakter trugen und zu hyalinfibrinoiden Degenerationen des Zottengewebes und des Gelenkknorpels führten. Die Zellwucherungen besaßen gelegentlich Knötchenformen und perivasculäre Anordnung. Jedoch kam es nie zu einer völligen Übereinstimmung mit echten rheumatischen Knötchen. Ganz ähnliche entzündliche Reaktionen an der Synovialis waren jedoch auch bei Injektionen nicht allergisierender Flüssigkeiten in die Gelenke, wie Aqua dest., Kochsalzlösung, einmalige hohe Serumdosen zu beobachten.

Über die lokale anaphylaktische Reaktion der Arterien berichtete vor kurzem RINTELEN in einer Arbeit aus dem KLINGESchen Institut. Er injizierte Kaninchen in ein abgebandenes Stück der Carotis Pferdeserum bzw. Schweineserum, und zwar frisch aus dem Schlachthof gewonnenes, da sich Fabrikserum als unwirksam erwies. Bei sensibilisierten Tieren war bereits nach 4 Stunden eine fibrinoide Quellung der Arterienwand festzustellen, die entweder nur herdförmig war oder aber den ganzen Gefäßumfang betraf. Weiter fanden sich massenhaft zerfallende Leukocyten und eine großzellige Wucherung mit allmählichem Umbau der Arterienwand. Der weitere Verlauf der Entzündung war wechselnd.

An den Venen waren MIGOUNOW und KNEPPER, der den Versuch von MIGOUNOW nachprüfte, bei der gleichen Versuchsanordnung zu denselben Ergebnissen gekommen.

Die früher geschilderten Untersuchungen GERLACHS über die lokale anaphylaktische Entzündung der Haut wurden durch BERGER und LANG bestätigt,

die sowohl bei aktiver wie bei passiver Anaphylaxie histologische Untersuchungen anstellten. Sie untersuchten Hautstellen, die einige Minuten bis 7 Stunden nach der Applikation des homologen Antigens ausgestanzt waren. Sie halten folgende Merkmale für die anaphylaktische Entzündung charakteristisch:

1. Die besondere Reichlichkeit der serösen und zelligen Ausschüttung und die hochgradige fibrinoide Verquellung der Bindegewebsfasern.

2. Die auffallende Anämie des entzündlichen Bezirkes im Exsudationsstadium.

3. Die Nekrosen und Blutungen.

4. Die Eosinophilie der Infiltrationsleukocyten und der Leukocyten, die in den Gefäßen des Herdes und der nächsten Umgebung zu finden sind.

Wenn in allen bisher aufgeführten Untersuchungen die lokale anaphylaktische Reaktion immer positiv verlief, so soll doch nicht unerwähnt bleiben, daß auch von negativen Resultaten berichtet wird, so von LONG und SEYFARTH, sowie von SCHOLER. LONG und SEYFARTH untersuchten die anaphylaktische Reaktion im Meerschweinchenhoden. Sie sensibilisierten ihre Tiere durch parenterale Zufuhr von Gliadin bzw. Eiereiweiß. Drei Wochen später verabreichten sie dann die Erfolgseinjektion in die Hoden. Sie konnten nun keineswegs eine schwere anaphylaktische Entzündung beobachten wie sie von anderen Organen bekannt ist. Sie stellten lediglich eine geringe interstitielle Infiltration mit Wanderzellen fest, die aber auch nicht stärker war als bei Tieren, die eine einmalige Eiweißinjektion in den Hoden erhielten. Eine geringe Anzahl von eosinophilen Zellen war vorhanden, jedoch auch nicht in größerer Anzahl wie sie auch bei normalen Meerschweinchen zu beobachten war. Die Samenkanälchen blieben ganz unberührt. LONG und SEYFARTH sind der Ansicht, daß nichts für die Anwesenheit eines Cytotoxins sprach. Sie geben allerdings zu, daß sie möglicherweise nicht mit den richtigen Eiweißstoffen und -mengen sensibilisiert haben. Immerhin ist dieser Befund so merkwürdig, daß eine Nachprüfung dringend erwünscht wäre.

SCHOLER veröffentlichte eine Arbeit aus dem DÖRRSchen Institut, in der er die anaphylaktische Reaktion einiger Organe, nämlich des Magens und des Darmes prüfte. Er sensibilisierte Kaninchen mit Pferde- und Schweineserum subcutan, bis das ARTHUSSche Phänomen auftrat. Nun wurde den laparotomierten Tieren die Erfolgseinjektion in die Magenwand bzw. in die Wand des Jejunums und Ileums sowie in das Mesenterium gespritzt. An der Magenwand fiel die Reaktion positiv aus in Form von Ödemen und Infiltration an der Injektionsstelle. Mikroskopisch fand sich eine Verquellung des Bindegewebes, Stase in den Gefäßen, periphere Leukocytenansammlung und gelegentlich Zeichen einer beginnenden Nekrose. Diese Veränderungen wechselten etwas bei den verschiedenen Tieren, gingen jedoch selbst in den schwersten Fällen nicht über eine beginnende Nekrose hinaus. Geschwüre, wie sie SHAPIRO und IVY angegeben hatten, konnten nicht festgestellt werden.

Am Darm und am Mesenterium war dagegen die Reaktion negativ. Es waren hier höchstens kleine Hämorrhagien vorhanden, die aber ebenso auf die Applikation heterologen Serums erfolgten. Durch die histologische Untersuchung der Injektionsstelle wurde der negative Befund bestätigt.

SCHOLER zog aus diesen Ergebnissen den naheliegenden Schluß, daß es zwar unter den gewählten Bedingungen zu einer Antigen-Antikörperreaktion

in der Dünndarmwand komme, daß diese jedoch keine anaphylaktische Entzündung hervorrufe, was offenbar auf der Nullreaktivität der Darmwand beruhe.

Diese Untersuchungen blieben jedoch nicht unwidersprochen. KAISERLING und OCHSE kamen in einer aus dem KLINGESchen Institut veröffentlichten Arbeit zu genau entgegengesetzten Resultaten. Sie sensibilisierten Kaninchen mit Schweine- bzw. Pferdeserum, das frisch vom Schlachthof gewonnen war, inaktiviert wurde, mit geringen Mengen Toluol versetzt und steril aufbewahrt wurde. Die Sensibilisierung wurde subcutan vorgenommen. Nach 4—5maliger Einspritzung wurden die Tiere operiert und nun die Erfolgsinjektion in den Magen bzw. in den Darm verabreicht. Dabei wurde bei einem Teil der Tiere das Antigen in die submukösen Lymphplexus gespritzt, die zu diesem Zweck vorher mit Luft gefüllt worden waren. Bei anderen Tieren wurde das Antigen subserös oder submukös in die Magen- bzw. Darmwand injiziert. Es traten grundsätzlich dieselben morphologischen Bilder auf. Schon nach 2 Stunden zeigten sich in der Dünndarmwand ausgedehnte Veränderungen. In der Schleimhaut und Subserosa war eine Hyperämie vorhanden, die Gefäße waren stark gefüllt und zeigten Stasebildung. Das Bindegewebe zwischen Muskulatur und Schleimhaut war ödematös und fibrinoid aufgequollen. Zwischen den aufgequollenen Bindegewebsfasern traten bereits Leukocyten auf. Nach 6 Stunden war die Mucosa und Submucosa dicht mit Leukocyten infiltriert. Diese entzündliche Infiltration griff dann auch auf die aufgelockerte Muskulatur über. Wenn die Entzündung in der Richtung auf das Darmlumen weiter fortschritt, so wurde schließlich auch das Epithel mehr oder weniger nekrotisch. So konnten nach etwa 24 Stunden größere Abschnitte des Darmes nekrotisch sein und das Bild einer fibrinös eitrigen Peritonitis bieten. Die Gefäße zeigten die für die allergisch-hyperergische Entzündung „spezifischen“ Veränderungen: fibrinoide Verquellung der Wände, schwerste Schädigung der Media und zunehmende zellige Durchsetzung aller Wandschichten mit Leukocyten und Erythrocyten bis zur völligen Nekrose.

Diese Ergebnisse sind den Resultaten von SCHOLER genau entgegengesetzt und es ist schwer zu sagen, wie man das erklären soll. Es ist durchaus unwahrscheinlich, daß die Art der Applikation bei KAISERLING und OCHSE in die Lymphplexus und das lockere Bindegewebe die ausschlaggebende Rolle dabei gespielt hat. Denn sicherlich ist bei den Versuchen von KAISERLING und OCHSE nicht alles Antigen gerade an diese Stelle gelangt und ebenso wahrscheinlich ist auch in den Versuchen von SCHOLER ein Teil des Antigens auch in diese Schichten gekommen. Das geht auch aus der ganzen Beschreibung von SCHOLER hervor. Im übrigen waren ja auch in den Versuchen von SCHOLER Erfolgsinjektionen in das Bindegewebe des Mesenteriums erfolgt, ohne dort eine Reaktion auszulösen. So wird man weitere Untersuchungen abwarten müssen, bevor ein endgültiges Urteil darüber gefällt werden kann, ob der Darmtraktus eine positive anaphylaktische Reaktion geben kann oder nicht.

KAISERLING hat gemeinsam mit FISCHER die lokale anaphylaktische Reaktion auch noch an einem anderen Darmstück untersucht, nämlich am Wurmfortsatz. Sie verwendeten Kaninchen, die durch 4—5malige subcutane Injektionen von je 3 ccm Schweineserum sensibilisiert wurden. Dann wurde zur Erfolgsinjektion 1 ccm Serum von der Spitze des Appendix aus in die submukösen Lymphplexus verabfolgt, nachdem diese vorher durch Luftinjektion entfaltet waren. Kurze

Zeit nach der Erfolgsinjektion war makroskopisch eine zunehmende Hyperämie der Blutgefäße und eine Aufquellung der Wand festzustellen. Bereits nach 1 Stunde waren in den submukösen Lymphplexus geronnene Eiweiß- und Fibrinmassen vorhanden und damit eine Verlegung des Lymphabflusses für die Schleimhaut. Weiter fand sich in den Blutgefäßen eine Stase, die von einer zelligen Emigration gefolgt war. Einige Stunden später ließ sich in der Schleimhaut eine entzündliche Reaktion nachweisen, die ein keilförmiges Gebiet einnahm, wobei die Basis des Keils in der Serosa und die Spitze in der Schleimhautbucht lag. Diese Keilbildung schien von den Lymphfollikeln auszugehen. Von der Basis des Keils griff die Entzündung weiter über auf Muscularis und Serosa und führte im Verlauf der ersten 24 Stunden zu einer eitrig-fibrinösen Peritonitis. Die Entzündung breitete sich weiter auf den ganzen Umfang der Appendixwand aus, so daß es in relativ kurzer Zeit zu einer Appendicitis phlegmonosa ulcerosa kam. Beim nichtsensibilisierten Kontrolltier waren die Befunde dagegen relativ gering und bestanden lediglich in kleinen zum Teil zirkulären Hämorrhagien in der Wand des Wurmfortsatzes.

Für den Verlauf der allergisch-hyperergischen Entzündung scheint das Nervensystem von Bedeutung zu sein. Untersuchungen über diese Zusammenhänge stammen von KLINGE, von LASOWSKY, WYROPAJEW und JURMANN, von WYROPAJEW und von KAISERLING.

KLINGE hatte festgestellt, daß es am entnervten Kaninchenohr sowohl nach Durchschneidung des Halssympathicus und der Nervi auriculares als auch nach Durchschneidung beider Nervi zur typischen hyperergischen Entzündung kommt; ja die hyperergische Entzündung schien sogar nach Sympathicusdurchschneidung stärker und nachhaltiger zu sein.

LASOWSKY und KOGAN hatten gezeigt, daß in den Geweben, die sich im Zustand allergisch-hyperergischer Entzündung befinden, die Nervenfasern ziemlich rasch strukturell verändert werden. Während bei einer normergischen Entzündung erst nach etwa 48 Stunden eine Schädigung der Nervenfasern im Entzündungsgebiet nachgewiesen werden konnte, war dies bei sensibilisierten Kaninchen schon nach 3 Stunden der Fall. Aus diesen Untersuchungen zogen sie den Schluß, daß das Nervensystem bei der hyperergischen Entzündung einen größeren Einfluß ausübt als bei der normergischen.

Die Art und Weise, wie die Nerven einen Einfluß auf die allergisch-hyperergische Entzündung ausüben, vermuteten sie darin, daß bei der Nervenreizung Stoffe entstehen, die nun ihrerseits wieder auf die Organe, vor allem die Muskeln wirken. Daß solche Stoffe bei der Nervenreizung entstehen, ist ja durch die Untersuchungen vieler Forscher, von denen nur DALE und GADDUM genannt seien, bekannt.

Von WYROPAJEW wurden diese Untersuchungen weitergeführt. WYROPAJEW studierte den Ablauf der hyperergischen Entzündung im denervierten Gewebe. Er ging dabei so vor, daß er entweder zuerst seine Kaninchen durch subcutane Injektion von Pferdeserum sensibilisierte, oder daß er erst denervierte und dann sensibilisierte, oder daß er im Verlauf der Sensibilisierung die Denervierung vornahm. WYROPAJEW kam zu dem Resultat, daß im denervierten Gewebe die hyperergische Entzündung weniger stürmisch verläuft. Besonders deutlich war dies bei der Benutzung der Muskulatur als Testobjekt. Hier war die Reaktion eines sensibilisierten Tieres einige Zeit nach der Denervierung so, daß sie der

normergischen Reaktion glich. Ja, wenn in späteren Zeiträumen von 30 Tagen und mehr einem sensibilisierten Tier von neuem das Antigen zugeführt wurde, so war die Reaktion noch geringer als bei einem normergischen Tier, so daß sie WYROPAJEW als anergisch bezeichnete. Nur dann verlief die allergisch-hyperergische Entzündung ebenso wie im normalen Gewebe, zuweilen sogar etwas stärker, wenn sie innerhalb der ersten 5 Tage nach der Denervierung hervorgerufen wurde. WYROPAJEW führte dies darauf zurück, daß der durchschnittene Nerv zunächst noch einen gewissen Einfluß auf die Reaktion in dem entsprechenden Gewebe besitze.

KLINGES Versuche hielt WYROPAJEW nicht für beweisend, weil es technisch außerordentlich schwierig sei, am Kaninchenohr eine völlige Denervierung durchzuführen.

LASOWSKY, WYROPAJEW und JURMANN suchten den Einfluß der Nerven auf die hyperergische Entzündung in einer weiteren Untersuchung dadurch nachzuweisen, daß sie bei sensibilisierten Tieren periphere Nerven reizten. Sie gingen dabei so vor, daß sie Kaninchen solange Pferdeserum subcutan spritzten, bis das ARTHUSSCHE Phänomen auftrat. Dann wurde an dem Ischiadicus einer Extremität eine Elektrode angelegt und unmittelbar oder einige Zeit nach erneuter parenteraler Serumzufuhr der Nerv elektrisch gereizt. Das Ergebnis war, daß die hyperergische Entzündung in der gereizten Extremität wesentlich stärker verlief als in der ungereizten. Die Muskulatur zeigte hier eine früh auftretende wachsig Degeneration, ZENKERSCHE Nekrosen, eine leukocytäre Infiltration des Bindegewebes. Auch die Gefäßveränderungen der hyperergischen Entzündung traten früher in der gereizten Extremität auf.

Weiter konnten sie feststellen, daß auch die Nervenfasern, die nach den Untersuchungen von LASOWSKY und KOGAN an sich schon bei der hyperergischen Entzündung Degenerationserscheinungen aufwiesen, in der gereizten Extremität wesentlich stärker degeneriert waren als in der nicht gereizten.

Kurz zusammengefaßt war also das Ergebnis der Untersuchungen der russischen Autoren dies, daß im denervierten Gewebe die allergisch-hyperergische Entzündung schwächer verläuft, und daß im nervenhaltigen Gewebe der schwere Verlauf der allergisch-hyperergischen Entzündung durch die Reizung der Nerven durch das sensibilisierende Eiweiß zu erklären ist.

Zu genau entgegengesetzten Resultaten kam KAISERLING in seinen Untersuchungen, die er zum Teil gemeinsam mit FISCHER und MATHIES unternahm. Die gemeinsamen Untersuchungen mit MATHIES galten dem Verlauf der allergisch-hyperergischen Entzündung in der entnervten Niere. Sie sensibilisierten ihre Tiere in der üblichen Weise und entnervten dann die eine Niere, indem sie alle mit den Gefäßen an die Niere herantretenden Nerven durchtrennten und auch die Adventitia der Arteria renalis vorsichtig abtrennten. Später gingen sie radikaler vor, indem sie beide Ganglia coeliaca, Splanchnicus, die vom Grenzstrang herantretenden Nervenfasern, das der Nebenniere unmittelbar benachbarte Ganglion renale und außerdem sämtliche weiter unten an den Hilus herantretenden Nerven entfernten.

Die Erfolgsdosis injizierten sie in die Nierenarterie. Während sie nun bei in gleicher Weise vorbehandelten Tieren ohne Entnervung keine nennenswerten Veränderungen sahen, war dies anders bei den entnervten Tieren. Hier waren

24 Stunden nach der Operation schwere Veränderungen festzustellen: in den weniger stark beschädigten Bezirken waren die Glomeruli hyperämisch und zeigten eine Blähung der Schlingen; in anderen war die Schädigung bereits weiter fortgeschritten und ließ Stase und Fibrinthromben in den Glomeruluschlingen, Eiweiß in den Kapselräumen, Schwellung und Ablösung der Kapsel-epithelien erkennen. Manche Glomeruli waren auch völlig nekrotisch geworden. Die kleinen und mittleren Arterien waren ebenfalls schwer verändert: die Wand war mit fibrinoider Flüssigkeit durchtränkt und von Leukocyten und Erythrocyten durchsetzt.

KAISERLING und MATHIES gaben der Meinung Ausdruck, daß die Bedeutung der Entnervung der Niere darin zu sehen sei, daß dadurch schwere Zirkulationsstörungen gesetzt würden, die die Voraussetzung bildeten für das Auswirken der Antigen-Antikörperreaktion. Die Antigen-Antikörperreaktion müsse in den gelähmten, dilatierten und blutüberfüllten Capillaren eine sehr intensive sein.

Nachdem KAISERLING in einer gemeinsamen Untersuchung mit FISCHER über die anaphylaktische Entzündung des Wurmfortsatzes festgestellt hatte, daß auch hierbei Nerveneinflüsse von Bedeutung sind, suchte er in neuer Arbeit die Zusammenhänge dieser allergisch-hyperergischen Entzündung mit dem vegetativen Nervensystem klarzustellen. Er sensibilisierte Kaninchen in der üblichen Weise mit Pferde- bzw. Schweineserum und durchschnitt ihnen dann den Splanchnicus und entfernte die großen prävertebralen Ganglien. Etwa 10—20 Minuten später wurde die Erfolgseinjektion von 1—2 ccm in das Lumen des Appendix verabfolgt. Während es bei sensibilisierten Tieren ohne Entnervung durch Injektion des Antigens in das Darmlumen nicht möglich ist eine anaphylaktische Entzündung hervorzurufen, war dies der Fall bei den entnervten Kaninchen. Innerhalb von 15—22 Stunden kam es zu einer schweren hämorrhagisch-eitrigen, nekrotisierenden Appendicitis, wofür nach KAISERLINGs Ansicht in erster Linie die durch die Ausschaltung der Vasoconstrictoren bedingte Zirkulationsstörung schuld ist, die wieder die Voraussetzung für die Antigen-Antikörperreaktion schafft. Durch Reizung der Constrictoren auf elektrischem und chemischem Wege (Adrenalin) ließen sich dagegen keinerlei hyperergische Veränderungen hervorrufen.

Auch durch Vagusreizung mit Hilfe von Pilocarpin waren an sensibilisierten Tieren nach Injektion des Antigens in das Lumen des Wurmfortsatzes ganz ähnliche Veränderungen zu erzeugen, wie durch Ausschaltung der Vasoconstrictoren, während die Vagusdurchschneidung ohne Bedeutung war.

KAISERLING folgerte daraus, daß das vegetative Nervensystem für den Eintritt und Ablauf der allergisch-hyperergischen Appendicitis von hervorragender Bedeutung sei, wobei sowohl die Ausschaltung der Vasoconstrictoren, als auch die Reizung des Vagus zu ähnlichen Ergebnissen führten. Bei der Ausschaltung der Vasoconstrictoren stünden die Zirkulationsstörungen, bei der Vagusreizung dagegen die Änderungen der Motilität und der Schleimhautzellfunktion im Vordergrund.

Überblickt man die Veränderungen, die durch parenterale Eiweißzufuhr mit nachfolgender lokaler Erfolgseinjektion ausgelöst werden, so läßt sich sagen, daß fast in allen Fällen entzündliche Veränderungen von der Art der lokalen anaphylaktischen Entzündung (ARTHUSSches Phänomen) hervorgerufen werden konnten. Wie aus der Übersicht hervorgeht, ist in allen Organen mit Ausnahme

von Hoden und Darmtraktus, wo die Verhältnisse noch umstritten sind, diese anaphylaktische Reaktion auszulösen gewesen. Weiter ergibt sich aus all diesen Untersuchungen, daß diese „hyperergische Entzündung“ im Sinne RÖSSLERs zwar eine schwere und sehr rasch einsetzende Entzündung ist, daß sie sich aber in ihrem morphologischen Bild nicht von einer anderen Entzündung unterscheidet. Wir werden sehen, daß in der Folge durch KLINGE und seine Mitarbeiter aber immer stärker die Ansicht hervorgehoben wurde, daß auch das morphologische Geschehen für die hyperergische Entzündung spezifisch sei.

## 2. Fernwirkungen.

Bisher ist nur die Rede gewesen von entzündlichen Veränderungen, die in einem Organ durch die sog. Erfolgsinjektion auszulösen waren, nachdem die Versuchstiere vorher durch parenterale Eiweißzufuhr sensibilisiert worden waren. Im folgenden wird nun davon zu handeln sein, welche Veränderungen bei parenterale Eiweißzufuhr eintreten, fern vom Injektionsort, welche Fernwirkungen also dadurch auszulösen sind.

Schon LONGCOPE sah hierbei beträchtliche Schädigungen aller möglichen Organe. So beobachtete er bei intraperitoneal mit Pferdeserum oder Eiereiweiß sensibilisierten Meerschweinchen Veränderungen, die ganz ähnlich denjenigen waren, die von anderen Autoren bei der lokalen anaphylaktischen Entzündung der Lunge nach Auslösung durch Inhalation oder Injektion des Antigens in die Luftwege beschrieben wurden. Er konnte Herdpneumonien und peribronchiale Infiltrate feststellen, die beide reich an Eosinophilen waren. Im Herzmuskel sah er Nekrosen und eine diffuse Myocarditis, in der Leber von Kaninchen und Katzen Nekrosen mit periportal Zellinfiltraten und Übergang in Bindegewebswucherung. Er hielt dies für eine milde Form von Lebercirrhose, was sowohl nach der Beschreibung als auch nach den beigegebenen Bildern durchaus unzutreffend ist. Auch die Niere war nicht unverändert geblieben, und zwar waren es hauptsächlich die Kanälchen, die geschädigt waren. Die Kanälchen waren geschwollen und es ließen sich an ihnen degenerative Prozesse nachweisen. Ferner waren Rundzelleninfiltrate vor allem um die Gefäße vorhanden. Die Glomeruli zeigten dagegen nur geringe Veränderungen. Die Capillarschlingen waren häufig blutleer. Einzelne enthielten kleine Zellinfiltrate, herdförmig waren auch einzelne Glomeruli hyalinisiert.

Weiter hatte KLINGE bei den Untersuchungen über die hyperergische Entzündung Fernwirkungen beobachtet, und zwar hauptsächlich am Herzen. Einmal zeigten die Herzklappen knotige Aufquellungen, die aus entartetem Bindegewebe und scholligen Massen bestanden. Im interstitiellen Bindegewebe des Herzmuskels fanden sich Verquellungen und außerdem großzellige Wucherungen und Zellknötchen in der Adventitia der Gefäße. Ferner waren im Anschluß an die interstitiellen Herde untergehende Muskelfasern mit vielkernigen Riesenzellen festzustellen.

Diese Versuche wurden nun weiter verfolgt von VAUBEL unter KLINGE. Er behandelte Kaninchen mit subcutanen und intravenösen Injektionen von normalem Pferdeserum und beobachtete als Folge davon Veränderungen in verschiedenen Organen, am stärksten im Herzen. Besonders die Herzgefäße waren stark geschädigt. Eine große Anzahl solcher Gefäße zeigte eine starke Auflockerung ihrer Wand besonders in der Media. Die elastischen Fibrillen



waren aufgelockert, zwischen ihnen große vakuolige Räume entstanden, die von zahlreichen Zellen mit großblasigen Kernen und basophilem Protoplasma durchsetzt waren. Vereinzelt kamen auch kleine Lymphocyten vor, ganz selten Leucocyten. Unter der dünnen Intimaschicht, deren Zellen gut zu erkennen waren, lag eine homogene fibrinoide Schicht, die bald polsterartig sich in das Gefäßlumen ausbuchtete, bald ringförmig das Gefäß bis auf einen schmalen Spalt einengte. Gelegentlich war auch eine starke Wucherung der Intimazellen wahrzunehmen, die bis zu einem völligen Verschuß des Lumens ging. Auch die Adventitia war aufgelockert und zellreich. In den Interstitien der Herzmuskulatur waren Zellhaufen von Histiocyten, Fibroblasten und Lymphocyten vorhanden. Die Bindegewebsfasern um die Gefäße zeigten ein deutliches Ödem und gingen an einigen Stellen über in eine schollige Masse, die ebenfalls fibrinoiden Charakter zeigte, vor allem im Bereich der Zellhaufen. Diese Zellhaufen waren kegelig und spindelig und besaßen eine gewisse Ähnlichkeit mit den ASCHOFFschen Rheumaknötchen. Hin und wieder waren diese Granulome recht groß und bestanden aus einem hyalin entarteten Gefäß und einem peripheren Zellwall. Auch im Endokard waren Veränderungen nachzuweisen, und zwar einmal auch wieder fibrinoide Verquellung des Bindegewebes und zum anderen Zellwucherungen aus Histiocyten, Lymphocyten und einzelnen großen mehrkernigen Zellen mit basophilem Protoplasma. Daneben waren auch degenerative Prozesse an den Herzmuskelfasern wahrzunehmen, die bis zum Zerfall der Fasern führten.

Während in der Lunge keine Veränderungen festzustellen waren, im Gegensatz zu LONGCOPE u. a., zeigte die Leber eine deutliche Reaktion. Diese bestand in einer Wucherung lympho-histiocytärer Zellen im periportalen Bindegewebe, in einer verstärkten Blutfülle der Capillaren, in einer Schwellung, Vermehrung und Ablösung der Reticuloendothelien, kurz in einer Aktivierung des lympho-histiocytären Apparates als Antwort auf ein Überangebot von Eiweißstoffen im Sinne der Verdauungstheorie von KUCZYNSKI. Auch degenerative Veränderungen waren vorhanden, auf die an anderer Stelle noch einzugehen sein wird.

Auch in Milz und Niere war eine Aktivierung des lymphohistiocytären Apparates nachzuweisen.

Die entzündlichen Fernwirkungen nach wiederholter parenteraler Eiweißzufuhr bestanden demnach in erster Linie in Gefäßschäden, die wieder hauptsächlich das Herz betrafen.

Zu ganz ähnlichen Ergebnissen wie VAUBEL kam auch METZ. Er sensibilisierte Ratten teils mit subcutanen Injektionen von Streptokokken, teils mit inaktiviertem Rinderserum. Beide Versuchsreihen hatten denselben Erfolg. Am stärksten waren die Veränderungen im Herzen. Hier bestand eine interstitielle Myokarditis und eine degenerative Schädigung der Muskelfasern. Eine Septumarterie zeigte eine starke Schädigung, und zwar war hier die Media an einer Stelle, die etwa ein Drittel des Gefäßquerschnittes einnahm, nekrotisch geworden. Man fand hier nur noch eine mit Eosin sich blaß graurosa färbende Masse, die von einigen Vakuolen durchsetzt war. Die Gefäßwand war an dieser Stelle verbreitert und ging in ein adventitielles Ödem über, nach dem Lumen zu in die homogene Verquellungszone der Intima und Subintima, die an einzelnen Stellen pilzförmige Prominenzen in das Lumen hineinschickte. Eine dieser Prominenzen war von zahlreichen gut erhaltenen endothelogenen Kernen durchsetzt. Die Intima war im ganzen etwas verdickt, die Endothelien etwas

aufgetrieben. Die elastischen Fasern waren zum größten Teil zugrunde gegangen, so daß man statt einer einheitlichen Membran nur noch Elasticasplitterchen vorfand.

Den Befund an dieser Arterie möchte METZ den Erscheinungsformen der Periarteriitis nodosa gleichsetzen. Auch in anderen Organen, besonders der Lunge, beschrieb METZ ähnliche Gefäßveränderungen. In leichten Fällen fand sich nur ein Ödem der Adventitia, in schweren Fällen aber eine homogene Verquellung der Muscularis, wobei in dieser strukturlosen Masse degenerierte Muskelzellkerne lagen. Die Endothelien waren zum Teil bereits abgelöst, zum Teil in Abstoßung begriffen. Soweit sie noch vorhanden, waren sie in große kugelige Gebilde umgewandelt. Um die Gefäße herum waren häufig lymphocytäre und leukocytäre Infiltrate zu bemerken, unter Beimengung von ziemlich vielen Eosinophilen.

Auch APITZ kam bei seinen Untersuchungen über anaphylaktische Organveränderungen zu ganz ähnlichen Resultaten wie VAUBEL. APITZ injizierte seinen Versuchskaninchen zunächst mehrfach Pferdeserum subcutan und verabsolgte nach dieser Sensibilisierung schließlich eine einmalige große Dosis Pferdeserum intravenös. Von entzündlichen Veränderungen fand er eine diffuse interstitielle Myokarditis in der rechten Herzkammer sowie Wucherungsvorgänge am Endokard. Das Endothel war stellenweise verloren gegangen und an diesen Stellen sah man Wucherungen von Histiocyten und Lymphocyten. In einem Falle war auch eine valvuläre und parietale Endokarditis vorhanden. Weiterhin stellte er schwere Gefäßveränderungen fest. So bemerkte er, daß manche Coronararterien von breiten Zellmänteln umgeben waren. Von der Media war manchmal nur eine schmale Außenschicht vorhanden, während sie im übrigen durch ein histiocytäres Infiltrat ersetzt war. Fibrinoide Nekrosen waren nicht vorhanden. Die *Elastica interna* fehlte teilweise, an anderen Stellen war sie defekt, wie angenagt. Außerdem war eine Wucherung der subintimalen Schicht vorhanden, durch die das Endothel vorgebuckelt und die Gefäßlichtung eingeengt wurde. In der Adventitia waren Fibroblasten und Histiocyten in großer Menge angehäuft. In einem Fall war auch eine hyaline Nekrose der Media nachzuweisen. Die Lungenarterien zeigten keine so schweren Veränderungen, aber Wucherungen der subendothelialen Schicht und eine leukocytäre Durchsetzung der Media.

Die oben besprochenen Untersuchungen VAUBELs wurden von einem weiteren Mitarbeiter KLINGES, von JUNGHANS weiter fortgeführt unter besonderer Berücksichtigung von Veränderungen der Aorta. JUNGHANS verwendete Schweineserum anstatt Pferdeserum, das sich von dem letzteren durch seine größere Toxizität auszeichnet, denn schon eine einmalige Injektion von Schweineserum vermag innerhalb von 24 Stunden an der Injektionsstelle eine deutliche Rötung und Schwellung hervorzurufen, die sich bei der histologischen Untersuchung als ein entzündliches Ödem unter starker Anhäufung von meist eosinophilen Leukocyten und einzelnen Histiocyten darstellt. Dieses Schweineserum injizierte er seinen Versuchstieren (Kaninchen) in Abständen von mehreren Tagen zunächst mehrmals subcutan, woran sich dann ein- oder mehrmalige intravenöse Seruminjektionen anschlossen.

Die stärksten Veränderungen konnte JUNGHANS im Herzen feststellen, und zwar waren dabei die Klappen, das Endokard, das Myokard und die Kranzarterien beteiligt. An den Klappen der linken Herzhälfte fanden sich

umschriebene Verdickungen, die nach dem Klappenrand zulagen und aus geschwollenen Bindegewebszellen und gewucherten Endothelzellen bestanden. Dazwischen waren Lymphocyten und einzelne eosinophile Leukocyten eingestreut. An der Basis dieser polsterartigen Verdickung war ein fibrinoider Verquellungsstreifen nachzuweisen. Außerdem war das Klappenbindegewebe öfter diffus durchsetzt von Histiocyten, Lymphocyten und Leukocyten. Diesen Veränderungen an den Klappen entsprachen Befunde am Endokard, wo kleine beetförmige Verdickungen nachzuweisen waren, die ebenfalls aus gewucherten Bindegewebszellen, Histiocyten, Lymphocyten und einzelnen eosinophilen Leukocyten bestanden.

Der Herzmuskel wies bei allen Tieren herdförmige Schädigungen auf, und zwar waren die Muskelfasern an einigen Stellen in einige homogene Bruchstücke zerfallen. Diese Trümmer waren durchsetzt von großen basophilen Resorptionszellen, die gelegentlich Ansätze zur Riesenzellenbildung erkennen ließen, sowie von Lymphocyten, gewucherten Bindegewebszellen und einzelnen eosinophilen Leukocyten.

Die Kranzarterien ließen im wesentlichen dieselben Veränderungen erkennen, die bereits von VAUBEL sowie von METZ beschrieben worden waren. Wieder fand sich die fibrinoide Verquellung der Gefäßwand, sowie die Proliferation der Intimazellen, wobei die Gefäßlichtung durch diese Verquellung oft stark eingengt war. Die Gefäße waren umgeben von Infiltraten, die aus Histiocyten, Fibroblasten und Lymphocyten bestanden. Diese Infiltrate lagen entweder knötchenförmig an einer Stelle der Adventitia, oder sie umgaben das Gefäß in der Form eines Zellmantels.

JUNGHANS ist der Ansicht, daß diese Zellknötchen noch mehr als die von VAUBEL beschriebenen dem rheumatischen Frühinfiltrat und den von ASCHOFF beschriebenen rheumatischen Knötchen des Menschen entsprechen.

Was diesen letzteren Punkt anbelangt, so kann man ihm keineswegs darin folgen, denn die Ähnlichkeit mit den ASCHOFFSchen Knötchen ist, wie besonders aus den beigegebenen Abbildungen hervorgeht, eine äußerst geringe. Tatsächlich hat auch ASCHOFF an dieser Gleichsetzung scharfe Kritik geübt und auch von anderen Untersuchern wie z. B. MASUGI ist eine solche Gleichsetzung abgelehnt worden.

Außer diesen Schäden an den Kranzarterien konnte der Autor aber auch schwere Veränderungen an den großen Schlagadern, nämlich an der Aorta und Pulmonalis feststellen. Makroskopisch waren beide Arterien o. B., aber die mikroskopische Untersuchung deckte umschriebene Zellherde lymphohistio-cytärer Natur in der Adventitia auf, die meist um kleine Gefäße herumgelegen waren. Im Bereich dieser Herde war die Media durch ein Ödem und eine schleimige Verquellung des zwischen den elastischen Fasern gelegenen Gewebes spindelig aufgetrieben und von Histiocyten und Lymphocyten durchsetzt. Die Intima war ebenfalls an diesen Stellen beetartig verdickt und wies großen Zellreichtum auf, der sich nicht auf die Intima beschränkte, sondern bis auf die innersten Mediaschichten erstreckte. Diese Zellen bestanden aus Endothelzellen, Histiocyten und Lymphocyten und vor allem jugendlichen Bindegewebszellen, die reihenartig angeordnet waren. Manchmal waren auch einige Riesenzellen beigemischt.

Diese Untersuchungen von JUNGHANS bestätigen einmal die Ergebnisse VAUBELS, bedeuten zum anderen aber auch eine Weiterführung, indem hier

gezeigt wurde, daß nicht nur die kleinen Arterien bei der allergisch-hyperergischen Reaktion sich beteiligen, sondern daß auch die großen Schlagadern, Aorta und Pulmonalis davon betroffen werden. In einer neuen Arbeit aus dem KLINGESCHEN Institut suchte nun SCHMIDT den Beweis zu erbringen, daß im Hyperergieversuch auch Veränderungen hervorgerufen werden können, die der menschlichen Atherosklerose gleichen. Er kombinierte dabei die intravenöse Injektion von Schweineserum mit Cholesterinfütterung. Nun ist ja aus den Untersuchungen von ANITSCHKOW u. a. bekannt, daß die Cholesterinfütterung allein schon eine Atherosklerose beim Kaninchen zu erzeugen vermag. Um nun dem Einwand zu begegnen, daß die Cholesterinfütterung allein an etwa hervorgerufenen Veränderungen schuld sei, verringerte er sowohl die Serumdosis als auch die zu verfütternde Cholesterindosis als auch die zeitliche Dauer des Versuches. Durch einen Kontrollversuch mit Cholesterin allein überzeugte er sich, daß auch nach vierwöchentlicher Fütterung noch keine Veränderungen an der Aorta nachzuweisen waren. Diese zeitliche Dauer wurde nun auch in den Hauptversuchen nicht überschritten, und zwar wurden hierbei die Versuchstiere zum Teil gleichzeitig mit Serum behandelt und gefüttert, zum Teil ging die Serumbehandlung der Cholesterinfütterung voraus.

Das Ergebnis waren beetförmige Intimaherde von gelblichweißem Aussehen, teils mit, teils ohne Verkalkung, die über die ganze Aorta verstreut waren. Zwar war die Prädilektionsstelle, wie auch von den reinen Fütterungsversuchen bekannt, die Aorta ascendens, der Aortenbogen und die Aorta thoracica, aber daneben war auch die Bauchaorta ganz beträchtlich befallen, was für die reine Fütterungsatheromatose eine äußerste Seltenheit bedeutet. Die histologische Untersuchung zeigte, daß sämtliche Wandschichten der Aorta von hyperergisch-atheromatösen Schäden ergriffen sein konnten. In der Adventitia waren mehr entzündliche Veränderungen mit ödematöser Quellung und lymphohistocytären Infiltraten zu bemerken. Wesentlich stärker war die Media verändert. Hier waren kleinere und größere Quellungsherde wahrzunehmen, durch die die lamelläre Struktur mehr oder weniger stark beeinträchtigt war. Zwischen verquollenen Faserbündeln lagen vergrößerte Bindegewebszellen und Lymphocyten. Die Bindegewebszellen waren oft reihenförmig pallisadenartig aneinander gereiht. Außerdem waren ödematös-myxomatös verquollene Bezirke vorhanden, in denen jede normale Zeichnung fehlte. In diesen geschädigten Mediapartien waren nun auch Lipide nachzuweisen, vor allem zwischen den erweiterten Spalträumen. Die Fette waren gewöhnlich um die großen Zellkerne herum und in den gequollenen Spalträumen abgelagert, man fand sie aber auch in flächenhafter Ausdehnung in den ödematös-myxomatös verquollenen Bezirken. Manchmal ging die Verfettung auch schon in Verkalkung über. Neben der Media war auch die Intima stark verändert. Ihre Innenschicht zeigte flächenhafte Polsterbildung in ödematös-schleimiger Verquellung mit granulomartigen Zellwucherungen von Histiocyten und Lymphocyten. Diese Intimaveränderungen waren in der Regel an der Stelle der Mediaschädigung lokalisiert. Nur gelegentlich war eine Intimaverquellung allein anzutreffen, wobei dann auch aber immer eine starke Zellvermehrung vorhanden war.

Die normale Anordnung der Lamellen war auch hier stark beeinträchtigt, in den Polstern waren sie aufgesplittert. Am Grenzstreifen war eine fibrinoide Verquellung vorhanden, die auf die Media übergriff. Die Lipide waren hier

fein- bis großtropfig abgelagert, besonders stark in den ödematös verquollenen Bezirken. Auch der Endothelbelag war oft feinkörnig verfettet und leicht abgehoben. In gleicher Weise wie die Aorta waren auch die größeren Herzarterien verändert, wobei die Verquellung der Gefäßwand zusammen mit den Zellwucherungen das Lumen oft sehr stark einengte. Der Herzmuskel war verfettet und wies herdförmige Nekrosen auf, wobei an diesen Stellen große Zellhaufen zu sehen waren.

Wenn man diese entzündlichen Fernwirkungen der parenteralen Eiweißzufuhr überblickt; sowie sie vor allem von KLINGE und seinen Mitarbeitern aufgedeckt wurden, so ist es wohl ganz zweifellos, daß im Vordergrund die Gefäßveränderungen stehen. Immer wiederkehrend finden sich hier dieselben Veränderungen; die fibrinoide Verquellung der Gefäßwand, die Gefäßwandgranulome, die perivascularären Granulome, die mit den ASCHOFFSchen Knötchen verglichen bzw. identifiziert werden.

Diese Ergebnisse wurden durch die Untersuchungen japanischer Autoren, vor allem MASUGI und seiner Mitarbeiter bestätigt. So berichteten MASUGI, TOMIZUKO, SATO und MURASAWA über Versuche, bei denen Kaninchen längere Zeit mit intravenösen Injektionen von Pferdeserum behandelt wurden. Das Resultat waren in erster Linie schwere Arterienveränderungen: es fanden sich subintimal gelegene fibrinoide Massen und in der Umgebung der Gefäße Knötchen, die eine gewisse Ähnlichkeit mit den ASCHOFFSchen Knötchen besaßen. Die Autoren hielten aber trotzdem einen Zusammenhang der ASCHOFFSchen Knötchen mit Allergie nicht für sicher.

In einer weiteren Mitteilung berichtete SATO über Veränderungen, die an verschiedenen Organen nach wiederholter Eiweißzufuhr festzustellen waren, und zwar an Leber, Milz, Lunge, Pankreas und Aorta. Er bemerkte in der Leber öfter eine Ablagerung von Eiweiß, wobei es durch diese Ablagerung zur Thrombosierung der Capillarlichtung kam. Als Folge dieser Capillarthrombose waren Nekrosen des Leberparenchyms anzusehen. Die Arterien zeigten gelegentlich Wandverquellungen. In der Lunge war öfter eine Ausfüllung der Capillaren mit plasmatischer oder fibrinöser Eiweißmasse vorhanden, eine Veränderung, die mit den Leberbefunden gleichzusetzen war. Außerdem waren die Arterien öfter ödematös angeschwollen. Im Pankreas konnte er in einem Fall eine Endarteriitis productiva nachweisen. Die Aorta zeigte bei einzelnen Tieren an der Abgangsstelle eine Aufhellung der Media, die durch eine schleimige Verquellung des zwischen den Fasern gelegenen Gewebes bedingt war. Dagegen konnten keine Infiltrate in der Aortenwand nachgewiesen werden.

Auch MURASAWA berichtete über die Morphologie der Serumallergie. Als wesentlichste Veränderung stellte er fibrinoide Ablagerungen in der Intima der Herzarterien fest.

Daß in erster Linie das Herz und die Gefäße durch längerdauernde parenterale Eiweißzufuhr geschädigt werden, wurde auch durch eine Arbeit von HEINLEIN bestätigt. Hier wurde gezeigt, daß neben myokarditischen Herden fast regelmäßig Wucherungen in der subendothelialen Schicht des Endokards vorhanden sind, wie sie von SIEGMUND und DIETRICH, sowie von APTZ nach Zufuhr von Bakterien und von Serumeiweiß beobachtet worden waren. Ganz ähnlich wie im Endokard waren diese subendothelialen Zellwucherungen aber auch in den Gefäßen zu finden. Die subendotheliale Schicht schwoll dabei manchmal zu

riesigen Polstern an, über denen sich das Endothel vorbuckelte, manchmal auch abgelöst war. Die Zellen, die diese Polster bildeten, waren hauptsächlich Histiocyten unter Beimengung von Blutzellen. Auch in der Adventitia waren Zellwucherungen der gleichen Art nachzuweisen. Außerdem war gelegentlich, wenn auch ziemlich selten, eine Ablagerung fibrinoider Substanzen in der subendothelialen Schicht kleiner Gefäße, eine Verquellung der Media und eine Wucherung der Media selbst nachzuweisen.

Wenn man diese entzündlichen Fernwirkungen nach längerer parenteraler Eiweißzufuhr kritisch überblickt, so fällt auf, daß gegenüber der Mannigfaltigkeit der lokalen anaphylaktischen Entzündung das Bild hier ein sehr eintöniges ist. Die lokale allergisch-hyperergische Entzündung läßt sich, wie wir gesehen haben, so gut wie in jedem Organ hervorrufen. Dagegen spielt sich bei den Fernwirkungen die hyperergische Entzündung vor allem im Herzen und in den Gefäßen ab. Wenn nun all diesen Vorgängen sowohl der lokalen anaphylaktischen Entzündung als auch der hyperergischen entzündlichen Fernwirkung eine Antigen-Antikörperreaktion zugrunde liegt, so muß man wohl annehmen, daß bei der Injektion des Antigens in die Ohrvenen das Antigen in der Blutbahn des kleinen Kreislaufes mit den Antikörpern zur Reaktion kommt und daß infolgedessen nur das Herz und die Gefäße des kleinen Kreislaufes geschädigt werden. Allerdings wird diese Schranke gelegentlich durchbrochen und es resultieren dann Schädigungen auch anderswo, in Aorta, in der Leber usw.

Es entstand die Frage, ob es gelingen könnte die entzündlichen Fernwirkungen an bestimmte Orte zu lokalisieren. Versuche in dieser Richtung wurden von KNEPPER unternommen. KNEPPER ging von der Ansicht aus, daß die allergisch-hyperergischen Gewebsveränderungen durch die Reaktion des Antigens mit den an die subendothelialen Bezirke fixierten Antikörpern zustandekommen und daß es infolgedessen nötig sei, in dem entsprechenden Gefäßbezirk eine Stase bzw. eine vermehrte Blutfülle oder eine vermehrte Durchlässigkeit der Endothelien hervorzurufen. Er suchte dies nun durch verschiedenartige Einwirkungen zu erreichen, durch thermische Reize, durch funktionelle Belastung, durch Cytotoxine, durch Hormone, durch pharmakologische Reizmittel. Im ersten Fall wurde sensibilisierten Tieren die Erfolgsinjektion in die Venen des einen Ohres gegeben, während das andere in Wasser von 40° gehalten wurde. Es fanden sich Entzündungsherde, fibrinoide Verquellung des Bindegewebes und zellige Infiltrate. Auch bei der Kälteanwendung war der Erfolg im Prinzip ganz gleichartig. Bei der funktionellen Belastung ging KNEPPER von der Tatsache aus, daß die hauptsächlichsten Veränderungen bei der hyperergischen Entzündung im Herzen lokalisiert sind und daß dies wohl mit der Beanspruchung des Herzens zusammenhänge. Er ließ deshalb Kaninchen, die in der üblichen Weise mit Schweine- bzw. Pferdeserum sensibilisiert waren, in einer elektrisch betriebenen Lauftrommel 5—10 Minuten laufen, nachdem sie vorher die intravenöse Erfolgsinjektion erhalten hatten. Manchmal bekamen sie diese Injektion auch nach dem Laufen. Das Resultat waren typische anaphylaktische Wandveränderungen in Herz- und Lungengefäßen mit fibrinoiden Verquellungen, mit Granulombildungen, mit Nekrosen der Herzmuskulatur usw.

Weiter hat KNEPPER in Anlehnung an MASUGIS Cytotoxinversuche durch besondere Nephrocytotoxine die hyperergische Veränderung in die Niere zu verlegen gesucht. Und zwar verwendete er dabei Autocytotoxine, indem er

den Kaninchen Nierenbrei von anderen Kaninchen mehrmals intraperitoneal injizierte, wobei er gleichzeitig durch intravenöse Zufuhr von Schweineserum die Tiere sensibilisierte. Bei den überlebenden Tieren (viele waren bei der Behandlung zugrunde gegangen) erhob er folgenden Befund: an den Glomerulis war Blutstase einzelner Capillarschlingen vorhanden, herdförmige oder völlige Nekrose der Knäuel, Wucherung der Kapselendothelien bis zur Halbmondbildung, Arteriitis der Arteriolen mit perivasculären Infiltraten. In entsprechender Weise wurden andere mit Kaninchenleberbrei behandelt und in gleicher Weise sensibilisiert. Es wurden hier Fibrinthromben in den Lebercapillaren, kontrahierte und erweiterte Lebercapillaren, Nekrose größerer Leberabschnitte festgestellt.

Von Hormonen verwendete KNEPPER das Hypophysin und das Adrenalin, wobei wieder in der geschilderten Weise, diesmal mit Pferdeserum sensibilisiert wurde. Wieder waren Veränderungen an Leber und Niere, an zahlreichen Gefäßen, sowie — beim Adrenalin — auch an der Aorta zu erkennen.

Die Schlüsse, die KNEPPER aus seinen Untersuchungen zog, sind kurz die, daß durch unspezifische Reize die Allergie in bestimmte Richtung gelenkt wird. Er weist bei der Erörterung der Versuche mit thermischen Reizen auf die ähnlichen Verhältnisse beim AUERSCHEN Versuch hin. Bekanntlich hatte AUER sensibilisierten Kaninchen nach der Erfolgseinjektion die Ohren mit Xylol gerieben und daraufhin schwere Entzündungen bis zur Nekrose gesehen und den Vorgang als eine Selbstinjektion mit dem Antigen infolge der durch die Xylolbehandlung hervorgerufenen Hyperämie gedeutet. Einer solchen Deutung war RÖSSLE entgegengetreten. RÖSSLE hatte in seinem Referat über die Entzündung diesen Vorgang als eine Summation von Reizen erklärt. KNEPPER lehnt eine solche Deutung ab mit dem Hinweis, daß es in allen Versuchsanordnungen gelingt eine entzündliche Reaktion zu erzeugen, die die „*charakteristischen Merkmale der hyperergischen Entzündung trägt*“. Wir begegnen hier einer Behauptung, die aus dem Munde KLINGES und seiner Schüler immer wieder vernommen wird, nämlich der Behauptung von den spezifischen Merkmalen der hyperergischen Entzündung. Während RÖSSLE und GERLACH, früher auch KLINGE die morphologische Erscheinung der allergisch-hyperergischen Entzündung als völlig uncharakteristisch bezeichneten und die Charakteristik der hyperergischen Entzündung nur in der Heftigkeit und Schnelligkeit ihres Verlaufes sahen, hat sich neuerdings durch KLINGE und seine Mitarbeiter die Behauptung von einer besonderen morphologischen Erscheinungsform der allergisch-hyperergischen Entzündung immer mehr in den Vordergrund gedrängt. So sagte KLINGE auf dem 3. ärztlichen Fortbildungskongreß in Bad Salzflun: „Es muß als mit einer Tatsache damit gerechnet werden, daß ein besonderes morphologisches Entzündungsbild allein durch die (nach Vorbehandlung mit einem Antigen) erworbene Hyperergie bedingt werden kann.“

Dieser Behauptung eines besonderen morphologischen Bildes der anaphylaktischen Entzündung ist bereits von verschiedenen Seiten entgegengetreten worden, so vor allem von ASCHOFF, GRÄFF und SCHÜRMAN. So betrachtet es ASCHOFF als bedenklich, „wenn ätiologisch ganz verschiedene, in ihren klinischen Symptomen aber ähnliche Krankheiten nur deswegen als allergische Krankheiten bezeichnet werden, weil gewisse rein örtliche histologische Krankheitsprodukte bei denselben eine Ähnlichkeit mit bei künstlich an Tieren erzeugter allergischer Entzündung beobachteten Veränderungen haben“. Seines Erachtens

sei es z. B. nicht erlaubt aus dem Vorhandensein einer fibrinoiden Verquellung auf eine allergische Reaktion oder gar eine allergische Krankheit zu schließen, wenn diese fibrinoide Quellung auch zweifellos besonders häufig bei künstlich erzeugten allergisch-hyperergischen Entzündungen vorhanden sei. Eine solche fibrinoide Quellung des Bindegewebes könne bei allen möglichen Schädigungen physikalischer, chemischer oder infektiös-toxischer Natur auftreten.

In ganz ähnlicher Weise äußerte GRÄFF die Meinung, daß die von RÖSSLE und KLINGE gefundenen Veränderungen des Bindegewebes und der Gefäßwände in gleichem Umfange bei den verschiedenartigsten Erkrankungen zu finden seien.

SCHÜRMANN trat ebenfalls dagegen auf, daß bestimmte morphologische Bilder, wie Auflockerung, Verquellung und fibrinoide Nekrose des Bindegewebes als beweisend und spezifisch für ihre allergische Entstehung angesehen würden. Solche Verquellungen fänden sich fast in jedem Organismus jenseits eines bestimmten Alters und es müßte seines Erachtens nachgewiesen werden, ob für die Entstehung solcher Quellungen nicht auch etwas anderes als die Allergie in Frage komme. Eiweißspaltende Fermente spielten bei der Entstehung dieser Quellungen sicher eine Rolle. Sie würden von den Körpersäften insbesondere von der Blutflüssigkeit an das Bindegewebe herangebracht, wobei das Serum von sensibilisierten Tieren stärker wirksam sei, weil es einen höheren Gehalt an Proteasen besitze. Wichtig sei dabei, daß diese fermenthaltige Blutflüssigkeit die Endothelschranke überschreiten könne, wobei alle möglichen Ursachen mitwirken könnten, wie thermische und mechanische Reize, Krankheitskeime, auch der Mechanismus der Sensibilisierung.

KLINGE konnte diese Einwände SCHÜRMANNS gegen den fibrinoiden Schaden nicht entkräften, mußte vielmehr zugeben, daß der fibrinoide Schaden auch unabhängig von der Allergie auftreten kann. Man könne ihn nur dann als hyperergisch deuten, wenn auch anderes hinzukomme, besonders wenn kein Gift nachzuweisen sei, dem allein die Wirkung zugeschrieben werden könne.

Es ist im übrigen auch ganz zweifellos so, daß die fibrinoide Reaktion einmal unabhängig vom allergischen Geschehen vorkommt, zum anderen aber auch bei der allergischen Reaktion nicht immer vorhanden ist. Ich habe sie selbst bei zahlreichen Tieren, die mit verschiedenem Eiweiß gespritzt worden waren, geradezu nur als Ausnahmefall beobachten können.

In einer kürzlich erschienenen Arbeit hat sich LEWIN über die Cytologie der hyperergischen Entzündung geäußert. Er sensibilisierte Kaninchen durch parenterale Pferdeserumzufuhr und führte ihnen dann durch einen Hautschnitt ein 0,05—0,02 ccm Pferdeserum enthaltendes Celloidinröhrchen unter aseptischen Kautelen in das subcutane Gewebe ein. Dieses Röhrchen besaß ein bis zwei Löcher, durch die das Serum in das Gewebe dringen konnte. In gleicher Weise wurden Kontrolltiere behandelt, nur daß hier die Röhrchen nur Kochsalzlösung enthielten. Außerdem wurden zur weiteren Kontrolle normalen Tieren Serumröhrchen eingeführt. Das Ergebnis war folgendes: Die zellige Reaktion zeigte bei der hyperergischen Entzündung keine qualitative Abweichung gegenüber den Kontrollen, dagegen eine quantitative insofern, als die Leukocyten und Makrophagen zahlreicher waren, die ganzen Stadien der Entzündung sich schneller entwickelten und die Reaktion von längerer Dauer war.

LEWIN wies selbst darauf hin, daß seine Ergebnisse mit denjenigen anderer Untersucher wie KLINGE, GERLACH, LAPORTE u. a. nicht völlig in Einklang



stehen. Denn während von diesen die fibrinoide Degeneration, die schwere funktionelle und anatomische Gefäßschädigung, die bis zur Nekrose gehen kann, die starke Emigration der Leukocyten aus den Gefäßen, die Infiltratbildung, die energische Mobilisierung der Gewebselemente in den Vordergrund gestellt wurden, konnte er nur wesentlich schwächere Reaktionen beobachten. Eine fibrinoide Nekrose war in seinen Versuchen nicht deutlich ausgeprägt und nur dann vorhanden, wenn größere Serummengen auf einmal ins Gewebe gelangten, während dagegen bei langsamerem Serumzufluß die Gefäßnekrose ausblieb. Da im menschlichen sensibilisierten Organismus der Übertritt von Antigen ins Gewebe aber auch nur langsam bzw. in kleineren Dosen erfolgt, so ist nach der Ansicht LEWINS eine fibrinoide Nekrose der Gefäßwand unter diesen Umständen schwer anzunehmen, wie überhaupt die morphologischen Merkmale des ARTHUSschen Phänomens nur mit Vorbehalt auf die menschlichen Verhältnisse übertragen werden dürften.

RÖSSLE selbst hat noch vor kurzem in einer Erwiderung auf die Arbeit von GRAFF betont, daß die allergisch-hyperergische Entzündung sich nicht durch ein besonderes morphologisches Bild auszeichne, sondern durch ihre Heftigkeit und ihre schnelle Entwicklung. Er sagt dort wörtlich: „Ausdrücklich habe ich dann auch gesagt, daß die allergisch-hyperergische Entzündung im typischen Versuch morphologisch nichts Spezifisches darbietet; die Auslösbarkeit durch ungewöhnlich kleine Giftdosen oder Quantitäten sonst nicht giftiger Substanzen, und zwar in überraschend kurzer Zeit, d. h. die Akuität der Entzündung sind die eigentlichen Kennzeichen der allergisch-hyperergischen Entzündung, also Erscheinungen, die an sich morphologisch nicht beurteilt werden können.“ Wenn also RÖSSLE, der Schöpfer des Begriffes der hyperergischen Entzündung auf schärfste bestreitet, daß das morphologische Bild der allergisch-hyperergischen Entzündung etwas Charakteristisches an sich habe, so ist um so weniger verständlich, daß von seinem Schüler KLINGE und dessen Mitarbeitern derartige Behauptungen aufgestellt werden, wie aus den angeführten Zitaten ganz unzweifelhaft hervorgeht.

Es sind jedenfalls genug gewichtige Stimmen vorhanden, die eine qualitative Unterscheidung der allergisch-hyperergischen Entzündung von der normergischen Entzündung, wie sie von KLINGE und seinen Mitarbeitern behauptet wird, ablehnen.

Wenn man aber solche morphologischen Besonderheiten, wie sie KNEPPER in der angeführten Arbeit behauptet hat, verneint, so kommt man zu dem Schluß, daß die Ergebnisse KNEPPERS nicht, wie er meint, durch eine Fixation des Antigens an bestimmte Orte bedingt sind, sondern durch eine Summation von Reizen, genau wie dies RÖSSLE auch von dem AUERSchen Versuch angenommen hat.

In Anlehnung an die Versuche KNEPPERS hat KAISERLING gemeinsam mit MATHIES die allergisch-hyperergischen Veränderungen in der Niere zu lokalisieren gesucht. Nachdem es ihnen gelungen war, durch Injektion des Antigens direkt in die Arterie entnervter Nieren an den Glomerulis schwere Veränderungen hervorzurufen, versuchten sie dasselbe durch Einbringen des Antigens in den allgemeinen Kreislauf zu erreichen. Sie sensibilisierten Kaninchen in der üblichen Weise mit Schweineserum, entnervten die Niere in der früher beschriebenen Weise und injizierten dann anschließend  $\frac{1}{2}$ —4 ccm Schweine-

serum in die Ohrvene. Die Shockwirkung war wesentlich stärker als bei der lokalen Injektion in die Nierenarterie, so daß viele Tiere im Shock zugrunde gingen. Die überlebenden Tiere wiesen innerhalb der ersten 12 Stunden keine wesentlichen Veränderungen an den Glomerulis auf, dagegen war bereits an den Gefäßen eine fibrinoide Verquellung der subendothelialen Grundsubstanzen vorhanden. Nach 24 Stunden waren dagegen alle Formen des allergischen Geschehens nachzuweisen. In einzelnen Schlingen fand sich Plasmastase und Fibrinthrombose. Im Kapselraum war Exsudat vorhanden, in manchen Glomerulis auch rote Blutkörperchen. In manchen Glomerulis waren einzelne Schlingen nekrotisch, andere Glomeruli waren im ganzen in eine strukturlose homogene Masse verwandelt. Die Endothelien der BOWMANNschen Kapsel waren geschwollen und abgelöst. Auch die Epithelien der Harnkanälchen waren schwer geschädigt, zum Teil in größerer Ausdehnung nekrotisch. Die Kanälchen waren angefüllt mit Eiweißmassen und roten Blutkörperchen.

Wenn die Verfasser glaubten, den allergisch-hyperergischen Vorgang durch die Entnervung in die Niere lokalisiert zu haben, so ist daran wohl soviel richtig, daß die durch die Entnervung hervorgerufenen Zirkulationsstörungen die Niere besonders anfällig machten. Im übrigen gilt aber meines Erachtens auch das über die Versuche von KNEPPER gesagte und es handelt sich wohl hier auch um eine Summation von Reizen.

### 3. Cytotoxine.

Bisher war die Rede von allergisch-hyperergischen entzündlichen Veränderungen, die durch parenterale Zufuhr von gut definierbaren Eiweißstoffen hervorgerufen wurden und die je nach der Art der Zufuhr entweder als lokale anaphylaktische Reaktion nach Art des ARTHUSSchen Phänomens oder aber als Fernwirkungen, d. h. Veränderungen fern vom Ort der Injektion sich repräsentierten.

Im folgenden sollen die Veränderungen besprochen werden, die durch sog. Cytotoxine hervorgerufen werden: es besteht nicht die Absicht, auf das Wesen der Cytotoxine näher einzugehen. Die ältere Literatur darüber ist aus der zusammenfassenden Darstellung von RÖSSLE in den Ergebnissen der pathologischen Anatomie Bd. 13,2 zu ersehen und die neuere bei DÖRR zitiert.

Hier sollen nur die Arbeiten der letzten Zeit besprochen werden, soweit sie sich mit morphologischen Veränderungen, die durch Cytotoxine hervorgerufen wurden, befassen. An erster Stelle stehen hier die Untersuchungen von MASUGI und seinen Mitarbeitern. MASUGI hatte sich die Aufgabe gestellt die Veränderungen zu untersuchen, die in einem Organ hervorgerufen werden, wenn ein Antiserum, das spezifische Antikörper gegen das betreffende Organ enthält, intravenös zugeführt wird. Als zu untersuchende Organe wählte er die Niere und die Leber. Versuchstiere waren Ratten, denen das Nephrotoxin bzw. das Hepatotoxin intravenös eingespritzt wurde. Diese Cytotoxine wurden so gewonnen, daß Rattennieren bzw. Rattenleber fein zerrieben und Kaninchen intraperitoneal injiziert wurden. Die den Kaninchen entnommenen Antisera wurden bei 56° eine halbe Stunde inaktiviert und Ratten in Mengen von 1—3 ccm in die Schwanzvene injiziert. Zur Kontrolle der Cytotoxinwirkung wurden andere Ratten mit reinen hämolytischen und serumpräzipitierenden Antisera gespritzt, die in der gewöhnlichen Weise durch Immunisierung der Kaninchen

mit Rattenerythrocyten oder Rattenserum hergestellt waren. Außerdem wurden zur Kontrolle Nephrotoxine bzw. Hepatotoxine mit Rattenerythrocyten oder -serum oder auch mit verschiedenen Rattenorganen abgesättigt, um die unspezifische Quote der Antisera zu beseitigen.

Als grundsätzliche Feststellung konnten die Autoren bei ihren Untersuchungen zeigen, „daß im Mittelpunkt der geweblichen Veränderungen der spezifischen Organläsionen Gefäßläsionen verschiedener Stärke stehen und die Alterationen des Parenchyms, die man hierbei beobachtet, als von den primären vasculären Läsionen abhängig zu betrachten sind.“ Dies steht im Gegensatz zu den Behauptungen früherer Cytotoxinforscher, die die alterativen Veränderungen in den Vordergrund zu stellen geneigt waren.

Das Ergebnis waren vor allem Veränderungen an den Glomerulis, die in wechselnder Stärke auftraten. Bei den schwächsten Läsionen war zunächst eine Leukocytenansammlung, eine Hypertrophie und Hyperplasie der Endothelzellen im Capillarlumen und eine Anfüllung desselben mit homogener Eiweißmasse festzustellen. Allmählich wurden die Glomerulusschlingen immer blutärmer und die Anschoppung mit körniger Eiweißmasse dauerte fort. Wenn die Injektionsdosis gesteigert wurde, so traten stärkere Schädigungen auf, die besonders dadurch charakterisiert waren, daß die Glomerulusschlingen durch Fibrinthromben verstopft wurden. In den Kapselraum wurde Eiweiß ausgeschieden. Die Glomeruli schwellen stark an. Das Eiweißexsudat im Kapselraum bestand gelegentlich auch aus Fibrin, in das gewucherte abgelöste Kapsel-epithelien eingebettet waren, so daß halbmondähnliche Bildungen entstanden. Die schwerste Form der Nierenschädigung wurde beherrscht durch die Stase. Diese Stase entwickelte sich schon in kurzer Zeit nach der Injektion, und zwar wurden nicht nur die Glomerulusschlingen davon betroffen, sondern auch die Vasa afferentia und in besonders schweren Fällen auch eine Strecke der interlobulären Arterien. Sie waren erweitert und stark mit Blut gefüllt; durch die Wand solcher Gefäßabschnitte fand ein starker Durchtritt von Erythrocyten statt. Die Wand solcher stasierter Gefäße war nekrotisch und manchmal von Thromben verstopft.

Die Autoren zogen aus ihren Untersuchungen den Schluß, daß durch das Nephrotoxin Nierenschädigungen hervorgerufen werden könnten, die den verschiedenen Formen der menschlichen Glomerulitis gleichzustellen seien.

Die Veränderungen in der Leber durch das Hepatotoxin verliefen im Grunde genommen gleichsinnig mit denen der Niere. Kurze Zeit nach der Injektion des Hepatotoxins sah man die Ablagerung einer homogenen dünnen Eiweißmasse, Leukocytenansammlung mit einigen Eosinophilen und Wucherung der endothelialen Zellen in den Capillaren der Azini. Durch Steigerung der Injektionsdosis kam es zur Fibrinthrombenbildung in den intraacinösen Capillaren. Bei der stärksten Leberläsion kam es zu einer Stase der intraacinösen Capillaren, wobei die Capillaren oft seeartig erweitert waren und mit zusammengesinterten Erythrocyten ausgefüllt. Da oft Leberzellbälkchen nekrotisch wurden und auch Blutungen hinzutraten, so glich das Bild manchmal den eklamptischen Leberblutungen. Das interacinöse Bindegewebe war ödematös gequollen und leukocytär infiltriert, wobei besonders eosinophile Leukocyten beteiligt waren. Bei besonders schweren Veränderungen waren die intraacinösen Äste der Arteria hepatica fibrinoid entartet. Wie bei der Niere, so waren auch bei der Leber

die geweblichen Schädigungen als Folge der primären Gefäßveränderung anzusehen. Die Autoren nahmen an, daß die cytotoxischen Organveränderungen den allergischen gleichzusetzen seien und daß die Cytotoxinwirkung die einer umgekehrten allergischen Reaktion sei.

Was die Spezifität ihrer Cytotoxine anbelangt, so war eine völlige Spezifität freilich nicht vorhanden. Denn die Nephrotoxine schädigten z. B. auch oft die Leber, wobei es sogar bis zur Nekrose kommen konnte, während bei den mit Hepatotoxin behandelten Tieren gelegentlich auch die dem Nephrotoxin spezifischen Nierenschädigungen nachgewiesen werden konnten. Trotzdem nahmen die Verfasser aber an, daß eine relative Spezifität vorhanden sei, da man durch entsprechendes Verfahren in der Herstellung des Antiserums die Spezifität so hoch treiben könnte, daß fast ausschließlich das betreffende Organ geschädigt würde.

In einer zweiten Arbeit suchte MASUGI noch weiter unter Beweis zu stellen, daß die in der ersten Arbeit hervorgerufenen Nierenveränderungen tatsächlich große Ähnlichkeit mit der menschlichen diffusen Glomerulonephritis besitzen. Als Versuchstiere wurden Kaninchen verwendet, als Serumspender Enten. Die Enten wurden mit Kaninchennierenbrei, nachdem die Nieren blutfrei gespült worden waren, immunisiert. Die von den Enten gewonnenen Antisera wurden nach der Inaktivierung den Kaninchen intravenös zugeführt, wobei Mengen von 5—15 ccm einmalig oder mehrmalig gegeben wurden. Die morphologische Organuntersuchung ergab nun, daß fast nur die Nieren verändert waren, so daß also die Organspezifität bei dieser Art der Herstellung offenbar wesentlich gestiegen war gegenüber den früheren Versuchen. In den Frühfällen traten besonders die Vorgänge im Innern der Schlingen hervor, die Anfüllung des Lumens mit Eiweißmassen, Endothelproliferation und Blutleere. Die Leukocyten in den Schlingen konnten dabei vermehrt oder vermindert sein. Diese Veränderungen schienen ohne wesentliche Folgen ausheilen zu können. In anderen Fällen wurde aber auch eine Ablagerung von fibrinoider Masse in der Lichtung der Glomerulusschlingen beobachtet. Solche Schlingenabschnitte verödeten hyalin und verwuchsen mit der Kapsel. An der Verwachsungsstelle kam es zu einer Wucherung der Kapseleithelien mit mehr oder weniger ausgesprochener Halbmondbildung. In den Kapselraum und in die Kanälchen wurde Eiweiß ausgeschieden, gelegentlich auch rote Blutkörperchen.

Die Kanälchen wiesen in diesem akuten Stadium nur eine Verfettung der Epithelien, sonst keine wesentlichen Veränderungen auf. In diesem akuten Stadium konnte auch eine weitgehende Ausheilung stattfinden, wobei die das Schlingenlumen ausfüllenden Eiweißmassen körnig zerfielen und ausgeschwemmt wurden, zum Teil auch von Leukocyten resorbiert wurden.

In den chronischen Fällen dagegen schritten die glomerulären Prozesse unaufhaltsam fort und führten zu einer Verödung einer großen Anzahl von Glomeruli. Diese Verödung konnte mehr durch intracapilläre oder extracapilläre Prozesse zustande kommen. Im ersten Fall war vor allem die Hyalinisierung der Schlingen an der Verödung schuld, im zweiten Fall die Wucherung der Kapseleithelien. Diese Kapseleithelwucherung bildete sich zunächst nur in der Form eines Halbmondes aus, konnte sich aber später über den ganzen Glomerulus erstrecken.

Die Verfasser sahen diese Ergebnisse als erwachsen auf dem Boden der Antigen-Antikörperreaktion bzw. der umgekehrten Allergie der Niere an, und

gaben der Meinung Ausdruck, daß die so erzeugte experimentelle Glomerulonephritis durchaus der menschlichen diffusen Nephritis gleiche.

Die Versuche MASUGIS mit Nephrotoxin eine Glomerulonephritis zu erzeugen wurden von verschiedenen Seiten nachgeprüft, so im FAHRschen Institut von HEMPRICH und WEISS, ferner von KASHIWABARA, von KLINGE und KNEPPER sowie von TSUJI im ASCHOFFSchen Institut. Allen diesen Autoren gelang es mit der Methode von MASUGI eine Glomerulonephritis zu erzeugen. Dagegen kamen sie bei der Beurteilung der Ergebnisse teilweise zu anderen Schlüssen. MASUGI hatte es vermieden von entzündlichen Nierenveränderungen zu sprechen und die nephrotoxischen Schädigungen als allergisch entstanden erklärt. Demgegenüber hält FAHR daran fest, daß es sich um entzündliche Veränderungen handelt. WEISS hat als Gegenbeweis einer allergischen Entstehung den Umstand angeführt, daß schon eine einmalige große Dosis von Nephrotoxin ohne vorherige Sensibilisierung genügt, um eine diffuse Glomerulonephritis beim Kaninchen hervorzurufen. Dieser Einwand scheint mir jedoch nicht sehr stichhaltig, da MASUGI ja selbst von umgekehrter Anaphylaxie im Sinne von DÖRR gesprochen hat, wozu eine Sensibilisierung keineswegs nötig ist. Etwas anderes ist es dagegen mit den Untersuchungen von KASHIWABARA. Dieser Autor hat ebenfalls die Untersuchungen von MASUGI nachgeprüft, und zwar hat er das dem Nephrotoxin beigemischte Hämolysin durch Resorption mittels Kaninchenerythrocyten entfernt und nun die Wirkung des Vollnephrotoxins und des gereinigten Nephrotoxins miteinander verglichen. Er kam dabei zu der Schlußfolgerung, daß die Wirkung des nephrotoxischen Serums auf das beigemengte Hämolysin zurückzuführen sei. Diese Untersuchungen KASHIWABARAs haben die Behauptung MASUGIS von der Spezifität des Nephrotoxins stark erschüttert, wenn nicht unwahrscheinlich gemacht.

KLINGE und KNEPPER haben die Versuche MASUGIS in etwas abgeänderter Form nachgeprüft. Sie haben Kaninchen mit Autonephrotoxin behandelt und gleichzeitig ihnen Schweineserum eingespritzt. Die glomerulitischen Veränderungen, die sie dadurch hervorriefen, erklärten sie so, daß entscheidend das Schweineserum als artfremdes Serum sei und das Nephrotoxin nur die Fixierung der durch das Schweineserum hervorgerufenen Hyperergie in der Niere gewährleiste. Es handelt sich also hier wieder um die bereits früher abgelehnte Vorstellung einer Fixierung der hyperergischen Entzündung durch bestimmte Reize. Im übrigen wurden ihre Ergebnisse als nicht beweisend von ASCHOFF und FAHR abgelehnt, da sie nicht eine diffuse, sondern eine herdförmige Glomerulonephritis hervorgerufen hätten.

Neuerdings wurden MASUGIS Untersuchungen in einer sehr ausführlichen Arbeit von TSUJI im ASCHOFFSchen Institut nachgeprüft. Er stellte sowohl ein nephrotoxisches als auch ein myotoxisches Serum nach dem Verfahren von MASUGI her, das Kaninchen intravenös bzw. in die Nierenarterien eingespritzt wurde. Der Erfolg war der, daß die Ergebnisse MASUGIS im wesentlichen bestätigt werden konnten. Aber in der Deutung wich TSUJI wesentlich von den Folgerungen MASUGIS ab. Es war nämlich auffallend, daß nur das Nephrotoxin eine gute Spezifität, das Myotoxin dagegen eine schlechte Spezifität besaß. Denn auch das Myotoxin rief hauptsächlich Veränderungen in der Niere hervor. Weiter ergab sich die schwierige Frage, wie es zu erklären sei, daß nur die Glomeruli verändert waren. Handelte es sich um ein spezifisch auf die Nieren-

epithelien wirkendes Gift, so müßte die Wirkung sekundär auf die intertubulären Endothelien übergehen, was jedoch nicht der Fall war, da nur die Glomerulendothelien angegriffen wurden. War aber das Nephrotoxin ganz allgemein ein Endothelgift, so mußten auch in anderen Organen Veränderungen an den Capillarendothelien auftreten, was jedoch auch nicht der Fall war. Es ergab sich daraus die Frage, ob die Nierenveränderungen durch Antigen-Antikörperreaktion oder nicht vielleicht eher durch die besondere Funktion der Niere als Ausscheidungsorgan und den besonderen Bau des Glomerulus bedingt sind.

Da nach TSUJIS Meinung eine allergische Veränderung der Niere nicht feststand, so nahm er an, daß die Nierenveränderungen vielleicht durch ein Gift zustande kämen, das bei der Antigen-Antikörperreaktion entsteht und bei der Ausscheidung die Glomeruli reizt. Es sei ihm zwar nicht gelungen, diese giftige Substanz im Kaninchenblut nachzuweisen, aber diese Giftbildung ginge im Kaninchenorganismus wohl nur ganz allmählich vor sich.

In gleicher Weise wie das Antinieren- und Antileberserum hatte MASUGI auch ein Antiherzserum hergestellt, das er Kaninchen intravenös injizierte. Das Ergebnis war fibrinoide Verquellung im Vorhofmyokard und Intimagranulome an sinuös erweiterten subepikardialen Gefäßen. Daß die Spezifität dieses Antiherzserums aber keine sehr große war, das geht daraus hervor, daß es an den Nieren dieselben Veränderungen hervorrief wie das Antinierenserum. Es ist hier also ganz ähnlich, wie TSUJI es für das myotoxische Serum festgestellt hat.

Mit einem Muskelserum wie TSUJI haben auch KALLÓS und PAGEL gearbeitet, nur daß sie dieses Serum nicht wie TSUJI intravenös verabfolgten, sondern direkt in die Muskulatur einspritzten und die lokalen Veränderungen untersuchten, die dadurch hervorgerufen wurden. Es entwickelte sich innerhalb einer Woche ein makroskopisch sichtbares Granulom, das bei der mikroskopischen Untersuchung eine Degeneration und Zerfall der Muskelfasern zeigte, und eine zellige Infiltration mit starker Beteiligung eosinophiler Elemente. Die Infiltrationszellen ordneten sich stellenweise zu eigentümlichen, oft spindelförmigen Granulomen, wobei degenerierte und zerfallene Muskelfasern häufig das Zentrum bildeten und kranzförmig von Epitheloidzellen umgeben waren.

In den Granulomen konnten auch Riesenzellen beobachtet werden. Außerdem waren in dem betroffenen Gebiet auch Gefäßveränderungen nachzuweisen: perivaskuläre Infiltrate, Endothelwucherungen und Intimagranulome.

Ein ganz ähnliches Ergebnis hatten auch Untersuchungen von WÜNSCHE aus dem Institut von BÜNGELER. Es wurde dabei Meerschweinchen skelettmuskulatur Kaninchen in die Bauchhöhle eingebracht und das von diesen Tieren gewonnene Serum Meerschweinchen intraperitoneal eingespritzt. Bei den so vorbehandelten Tieren war in der Skelettmuskulatur eine Auflockerung der Fasern, ein sulziges Ödem, eine Infiltration mit kleinen Rundzellen und spärlichen Leukocyten festzustellen. Ferner fanden sich Granulombildungen, die nach Ansicht des Verfassers als ASCHOFFSche Knötchen aufgefaßt werden können, und bei einigen Tieren ein scholliger Zerfall der Muskelfasern. Diese Veränderungen werden für spezifisch gehalten und „können teilweise zum Gewebsbild des Rheumatismus gerechnet werden“.

Der Vollständigkeit halber sei noch erwähnt, daß aus dem gleichen Institut noch andere Arbeiten erschienen sind (FEENDERS und NEUMEYER, KETTNER), die sich mit Leber- und Lungencytotoxinen bzw. Blutcytotoxinen befaßten und

an den entsprechenden Organen Veränderungen nachwiesen, die für eine spezifische Wirkung der Antisera sprachen.

Man kann sich allerdings des Eindrucks nicht erwehren, daß diese Spezifität nicht hundertprozentig ist. Denn, wenn bei der Behandlung mit Blutcytotoxinen schwerste Leberveränderungen mit Nekrosen gefunden wurden, so würde das eher für die früher erwähnte Annahme KASHIWABARAs sprechen, daß die Hämolyse die wirksamen Bestandteile der Cytotoxine sind.

Wenn man dieses ganze Kapitel der Cytotoxinversuche kritisch überblickt, so läßt sich feststellen, daß zweifellos schwere morphologische Veränderungen von der Art der anaphylaktischen durch Cytotoxine hervorgerufen werden können. Die Spezifität dieser Veränderungen ist dagegen noch keineswegs über alle Zweifel erhaben.

#### 4. Arteigenes bzw. körpereigenes Serum.

Bisher war nur die Rede gewesen von artfremdem Serum. Nun fehlt es aber nicht an Stimmen, die auch dem arteigenen Serum, ja sogar dem körpereigenen Serum antigene Wirkungen zuschreiben. Vor allem LÖSCHCKE hat diese Ansicht vertreten. Ich brauche hier nur auf das früher beim Amyloid Gesagte zu verweisen. LÖSCHCKE hat ja die Hyalin- und Amyloidbildung auf eine Antigen-Antikörperreaktion zurückgeführt, wobei das Antigen im eigenen Organismus gebildet wurde, also ein Autoantigen war. War diese Theorie richtig, so war die Möglichkeit gegeben, daß auf dem Boden einer Antigen-Antikörperreaktion morphologische Veränderungen entstanden, die den allergischen glichen. Für die experimentelle Fragestellung handelte es sich also darum zu versuchen, ob arteigenes bzw. körpereigenes Serum bei parenteraler Zufuhr imstande ist morphologische Veränderungen hervorzurufen.

Mit dieser Frage beschäftigte sich IELIN. Er entnahm Meerschweinchen Blut und spritzte denselben Meerschweinchen das Serum intraperitoneal ein. Die Tiere wurden in verschiedenen Zeitabständen nach der Injektion getötet und die Organe mikroskopisch untersucht. Der Autor glaubte dieselben Veränderungen feststellen zu können, wie sie bei der Zufuhr von arteigenem und artfremdem Serum entstanden. Er fand in der Leber in den ersten Tagen nach der Serumeinspritzung eine Gefäßerweiterung und unbedeutende Gefäßmäntel aus Lymphzellen und Polyblasten und kleine Infiltrate, die aus denselben Zellen bestanden. In späterer Zeit traten dann ausgedehnte Partien von Leberzellen auf, deren Protoplasma glasig durchsichtig aussah.

In der Lunge waren die Gefäße und Capillaren erweitert mit gequollenem Endothel, hier und da mit kleinen Blutergüssen. Auch hier fanden sich wieder Gefäßmäntel aus denselben Zellen wie in der Leber. Das Lungengewebe war infiltriert, hauptsächlich von Polyblasten, zu denen Leukocyten, Makrophagen, Epitheloidzellen hinzukamen. In den Nieren waren die Capillaren zwischen den gewundenen Kanälchen erweitert, ebenso die Glomerulusschlingen. Die Glomerulusdeckzellen waren vermehrt, um die Glomeruli und um die Kanälchen stellenweise Infiltrate vorhanden.

In der Milz war eine unspezifische Entzündung vorhanden mit Erweiterung der Gefäße und Vermehrung der Zellen in der Pulpa. Die Lymphknoten in der Bauchhöhle, im Gekröse und in der Leistengegend waren vergrößert und zeigten

histologisch eine Lymphadenitis. Im Pankreas und in den Nebennieren war eine Capillarerweiterung und stärkere Blutfülle nachzuweisen.

IELIN äußerte die Meinung, daß das Eigenserum, wenn es die Gefäße verlassen hat, zu einem Fremdstoff für den Organismus geworden ist, und die dadurch hervorgerufene Reaktion erklärte er so, daß im Sinne von ÖLLER die Zellreaktionen verschiedener Art die Antwort des Organismus auf die Überschwemmung mit diesen Fremdstoff darstellen.

Wenn ich auch die Ansicht IELINs teile, daß das Serum, das die Blutbahn verlassen hat, in gewisser Hinsicht ein Fremdkörper für den Organismus geworden ist, so glaube ich doch andererseits nicht, daß die geringen Mengen Serum, die er injiziert hat, so umfangreiche morphologische Veränderungen hervorzurufen imstande sind. Bei einer kritischen Betrachtung der Mikrophotogramme und der histologischen Beschreibung muß man meines Erachtens auch zu der Anschauung kommen, daß hier, zum Teil wenigstens, Veränderungen beschrieben werden, die schon beim normalen Meerschweinchen vorkommen. Wenn so die Untersuchungen von IELIN nicht so sehr überzeugend sind, so ist dies anders bei Arbeiten von LETTERER und GEISENDÖRFER, die sich mit ganz ähnlichen Problemen befaßt haben. Sie verwendeten Meerschweinchen, denen sie entweder Eigenblut oder Blut von anderen Meerschweinchen subcutan bzw. intraperitoneal injizierten. Als erste Einspritzung wurde 1 ccm gegeben, als zweite, die zugleich die Erfolgseinjektion war,  $\frac{1}{2}$  ccm. Während bei der ersten Injektion das Blut ohne irgendwelche Reaktion zwischen Unterhaut und Muskulatur lag und allmählich von Histiocyten, die in diese Blutmasse eindringen, resorbiert wurde, war dies bei der zweiten Injektion anders. Zwar verhielt sich das Blut hier ebenso, aber im umliegenden Gewebe traten jetzt zahlreiche eosinophile Zellen auf, die sich vor allem um die kleinen Gefäße als Mäntel ordneten. Um den 6.—7. Tag verschwanden diese Zellen wieder, ebenso verminderten sich von diesem Zeitpunkt an die Histiocyten, die die ersten 8 Tage stark zugenommen hatten. Ganz gleichsinnig waren die Ergebnisse bei den intraperitoneal injizierten Tieren. Hier fanden sich nach der Erfolgseinjektion zahlreiche Eosinophile im großen Netz und in der Milz.

Bei den Tieren, die mit arteigenem, aber körperfremdem Serum behandelt worden waren, war die Reaktion etwas stärker. Bei den Tieren, denen das Serum subcutan eingespritzt wurde, trat schon nach der ersten Injektion am 6. Tage ein Ödem auf, das bis zum 9. Tage an Stärke zunahm. Dieses Ödem umschloß den Blutherd und sperrte die Gefäße mehr oder weniger stark. Um den 6. Tag setzte eine Vermehrung der Histiocyten, Adventitiazellen und Fibroblasten ein, um den 7.—8. Tag kamen noch Lymphocyten und einige Monocyten hinzu. Um den 9. Tag war der Höhepunkt der Reaktion erreicht, es nahm von jetzt an das Ödem wieder ab, die Zellreaktion wurde wieder geringer und um den 14. Tag war der ursprüngliche Zustand wieder erreicht.

War schon bei der Erstinjektion die Reaktion wesentlich stärker als bei den Tieren, die mit körpereigenem Serum gespritzt wurden, so war dies noch mehr der Fall nach der zweiten Injektion. Das Ödem setzte jetzt bereits am 3. Tage ein. Neben starker Gefäßfüllung war eine deutliche Sperre derselben im Ödemgebiet vorhanden. Neben Fibroblasten, Histiocyten, Monocyten und Lymphocyten traten auch wieder eosinophile Leukocyten auf. Der Prozeß hielt sich etwas länger, wenigstens bis zum 10.—11. Tage auf dieser Höhe. Ganz



entsprechend waren auch wieder die Verhältnisse bei den Tieren, die intraperitoneal gespritzt wurden. Hier war am auffallendsten die Exsudation einer entzündlichen klaren Flüssigkeit, die um den 3. Tag nach der Injektion sich einstellte und bei den zweimal gespritzten Tieren stärker war als bei den einmal injizierten. In der Leber waren die Endothelzellen vergrößert und es war in einzelnen Gefäßen eine Vermehrung der Eosinophilen vorhanden, ebenso in der Milz.

Hatte LETTERER und GEISSENDÖRFER vor allem die lokale Reaktion nach parenteraler Zufuhr von arteigenem und körpereigenem Serum interessiert, so beschäftigten sich HEINLEIN und MUSCHALLIK mit der Fernwirkung solcher Injektionen. Sie entnahmen Kaninchen in Abständen von 6 Tagen soviel Blut aus den Ohrvenen, daß 5 ccm Serum daraus gewonnen werden konnte und spritzten dieses intravenös wieder ein. Einigen Tieren wurde das Serum auch intramuskulär appliziert. Diese Injektionen wurden über einen Zeitraum von 40—127 Tagen fortgesetzt. Während dieser Zeit wurde das Blutbild verfolgt und gleichzeitig auch Bluteiweißbestimmungen vorgenommen. Die Versuchstiere bekamen also 7—20mal Injektionen von je 5 ccm ihres eigenen Serums. Die Tiere wurden durch Nackenschlag getötet und die Organe mikroskopisch untersucht. Die Veränderungen, die sich vorfanden, waren teils degenerativer, teils entzündlicher Natur. Die Tiere, die nur kürzere Zeit im Versuch waren, zeigten dabei auch nur geringere Veränderungen. Die degenerative Schädigung fand sich vor allem im Herzmuskel und in der Leber. Die Herzmuskelfasern waren oft sehr schmal, oft wieder etwas aufgequollen. Die Kerne färbten sich teilweise schlecht und waren manchmal nur noch in ihren Konturen erhalten. Manchmal waren auch kleine Herde von scholligem Zerfall festzustellen. In der Leber waren viele Zellen groß und blaß, ihr Protoplasma wie ausgelaugt, oft in kleinen Klümpchen in den Zellen vorhanden. Die Kerne waren dabei in der Regel unversehrt. Bei einigen Tieren waren aber auch kleinste Lebernekrosen vorhanden. Die reaktiven Veränderungen am Bindegewebe und an den Gefäßen waren vielgestaltiger Natur. In den Interstitien des Herzmuskels fielen deutliche Zellvermehrungen auf. Es handelte sich dabei um kleinere und größere perivaskuläre Infiltrate, die zum Teil aus gewucherten Adventitiazellen, zum Teil aus Lymphocyten bestanden. Das interstitielle Bindegewebe war stellenweise auch etwas ödematös. Unter dem Endothelbelag des Endokards sah man öfter lymphohistiocytäre Zellhaufen, die knötchenförmig das Endothel etwas vorbuckelten. Gelegentlich fehlte auch das Endothel an solchen Stellen und es waren statt dessen feine Fibrinwärrchen vorhanden.

Auch in der Leber war eine mehr oder weniger deutliche Endothelproliferation festzustellen. Die Endothelien waren größer, geschwollen, zum Teil abgehoben, zum Teil lagen sie abgelöst zu mehreren im Innern der Capillaren. Bemerkenswert war auch der Reichtum der Capillaren an eosinophilen Leukocyten, den in gleicher Weise auch die Lungencapillaren aufzuweisen hatten.

Von Veränderungen an Gefäßen war gelegentlich eine herdförmige Verquellung kleiner Arterienäste im Herzmuskel angedeutet vorhanden, aber niemals in einer so schweren Form, wie bei Behandlung mit artfremdem Eiweiß. An kleinen Arterien war öfter eine Pallisadenstellung der Endothelien mit gelegentlicher Abhebung derselben zu beobachten. Einzelne Lungenvenen zeigten kleine subendotheliale Infiltrate von Rundzellen und Leukocyten. Die Gefäß-

wände der Arterien wiesen manchmal eine deutliche Auflockerung mit feinen Plasmaaustritten auf. Die Autoren kamen zu dem Schluß, daß tatsächlich eine gewisse Ähnlichkeit der morphologischen Veränderungen nach parenteraler Zufuhr von körpereigenem bzw. arteigenem Serum mit denjenigen nach Zufuhr von artfremdem Serum bestehe. Die Unterschiede seien quantitativer, aber nicht qualitativer Art, genau so, wie dies auch LETTERER und GEISSENDÖRFER für die lokale Reaktion festgestellt hatten. In der weiteren Auswertung ihrer Ergebnisse kamen sie allerdings zu etwas anderen Folgerungen, worüber noch an anderer Stelle zu reden sein wird.

## VII. Parenterale Eiweißzufuhr und degenerative Prozesse.

Bei den Ausführungen über entzündliche Prozesse, die durch parenterale Eiweißzufuhr hervorgerufen werden, war auch immer wieder das Vorkommen degenerativer Prozesse erwähnt worden. Vor allem bei der Erörterung der Fernwirkungen war dies der Fall. Schon bei LONGCOPE finden wir solche Feststellungen. Es sei hier nochmals kurz auf die von ihm beobachteten Nekrosen im Herzmuskel seiner Versuchstiere, auf die Lebernekrosen sowie auf die degenerative Schädigung der Harnkanälchen verwiesen. Auch von KLINGE und seinen Mitarbeitern waren immer wieder die degenerativen Veränderungen besonders am Herzmuskel, die bis zum Zerfall der Muskelfasern gingen, erwähnt worden.

APITZ hatte ebenfalls auf die degenerativen Veränderungen im Herzmuskel und in der Leber hingewiesen. Die Herzmuskelfasern, vor allem der rechten Kammer, waren fein albuminös getrübt, die Kerne waren durch eine zarte oder mehr klumpige blaue Tüpfelung der Fasern unsichtbar. Die Leberzellen waren hydropisch geschwollen, was APITZ aber nicht als Entartung werten möchte. Er konnte aber mehrfach ausgedehnte zentroacinäre Nekrosen beobachten oder kleine herdförmige Nekrosen. Dabei erschienen im mikroskopischen Bild die Leberzellbalken homogen, eosinophil und kernlos. Im Gebiet der Nekrose zeigten die Sternzellen und Capillarendothelien eine Pyknose der Kerne, aber nichts von Kernzerfall. In späteren Stadien war eine reaktive Wucherung histiocytärer Elemente in der Umgebung vorhanden.

Weiter berichtete SATO in der früher zitierten Arbeit über Nekrosen des Leberparenchyms, die infolge Thrombose der Lebercapillaren durch abgelagertes Eiweiß zustande kamen.

Auch HEINLEIN fand bei seinen Untersuchungen über parenterale Eiweißzufuhr schwere degenerative Veränderungen, von denen vor allem Herz und Leber betroffen waren. In der Leber waren die Zellen durchweg groß und geschwollen. Ihr Protoplasma schien wie ausgelaugt, oft in einzelnen Tröpfchen ausgefallen zu sein, wobei die Kerne meist gut erhalten waren. Daneben fanden sich aber auch kleinere und größere Nekrosen. Besonders in einem Fall war die Leber geradezu übersät mit Nekrosen, die große Ähnlichkeit mit eklamptischen Nekrosen besaßen. Die Form der Leberzellbalken war dabei relativ gut erhalten, aber die Zellkerne waren zugrunde gegangen und das Protoplasma in eine vollkommen homogene Masse, die sich mit Kongorot tiefrot färbte, verschmolzen. Im Herzen waren die Muskelfasern herdförmig verfettet, manche wieder waren fein bestäubt, ohne daß Fett nachzuweisen war (albuminöse Degeneration). An anderen Stellen fand sich ein herdförmiger Faserzerfall, wobei manchmal

schon jungdliches Granulationsgewebe zwischen den zerfallenen Muskelfasern nachzuweisen war.

Solche eklampsieähnliche Lebernekrosen rief auch MASUGI, wie oben erwähnt, unter Verwendung von Hepatotoxin hervor. Er führte die Veränderungen auf die Spezifität seines Cytotoxins zurück, wenngleich er auch selbst zugab, daß diese Spezifität nur relativ sei. Daß es mit dieser Spezifität in Wirklichkeit nicht weit her ist, das geht aber zweifellos daraus hervor, daß HEINLEIN auch ohne solche Cytotoxineinwirkung nach mehrmaliger Injektion von SHIGA-Vaccine die gleichen Veränderungen hervorrufen konnte.

Während nun die angeführten Autoren aber neben diesen degenerativen Prozessen vor allem die entzündlichen Veränderungen betont haben und zum großen Teil die degenerativen Prozesse nur als eine Folgeerscheinung primärer entzündlicher Gefäßveränderungen angesehen haben, haben andere Forscher so gut wie ausschließlich nur den degenerativen Veränderungen Beachtung geschenkt. Hier verdient vor allem PENTIMALLI genannt zu werden.

PENTIMALLI injizierte Mäusen und Kaninchen verschiedene Eiweißstoffe, wie Eialbumin, Eidotter, Casein, Pepton. Bei sehr langdauernder Behandlung beobachtete er eine zunehmende Kachexie, die schließlich den Tod herbeiführte. Er wandte seine Hauptaufmerksamkeit bei der histologischen Untersuchung dem hämatopoetischen System zu. Während er nun bei kürzer dauernder Eiweißzufuhr eine Hyperplasie des Knochenmarks feststellen konnte, mit intensiver Neubildung der Erythrocyten und Myelocyten, verwandelte sich der Prozeß bei lange dauernder Behandlung in das Gegenteil. Das Mark verlor seinen Charakter als hämatopoetisches Gewebe und verwandelte sich in fibröses Mark, das allmählich in osteoides Gewebe übergang, so daß schließlich eine mehr oder weniger hochgradige Osteosklerose entstand. Die Leber erwies sich bei mittlerer Dauer der Eiweißzufuhr als wenig geschädigt. Bei längerer Behandlung erschien sie größer und verhärtet, mikroskopisch fand sich vor allem eine lebhafte Zellwucherung in den Capillaren und in den periportalen Feldern, so daß Bilder von leukämieähnlichem Aussehen entstanden. Manchmal war auch eine starke Bindegewebsentwicklung in den periportalen Feldern vorhanden, woraus bei längerem Bestehen Bilder echter Lebersklerose entstanden. In der Milz und anderen Organen, wie Nieren, Nebennieren, Thymus, Lymphknoten stellte er ebenfalls Zellwucherungen fest.

MILBRADT injizierte Meerschweinchen täglich 8 ccm Menschenserum subcutan. Er beobachtete dabei ebenfalls eine schwere Eiweißkachexie, die noch schwerer bei Novoprotininjektionen war. Morphologisch sei eine Hepatitis vorhanden gewesen. Nach der Beschreibung hat man allerdings durchaus den Eindruck, daß es sich um eine Hepatose gehandelt hat und nicht um eine Hepatitis.

Hier müssen auch die Arbeiten LEUPOLDS und seiner Mitarbeiter genannt werden. LEUPOLD und seine Schüler (KÄMMERLING, SANDWEG, GÖBEL) befaßten sich mit der Wirkung arteigener Organautolysate auf die verschiedenen Organe. Dabei stellte sich eine gewisse Organspezifität dieser Autolysate heraus, indem z. B. Leberautolysate nur die Leber schädigten usw. Es war dabei so, daß die Schädigung nur das Parenchym betraf, während das Bindegewebe und die Gefäße keine Veränderungen aufwiesen. Es handelte sich also um rein degenerative Prozesse.

### VIII. Bedeutung der anaphylaktischen Reaktion.

Überblickt man dieses ganze Kapitel entzündlicher und degenerativer Veränderungen, die durch parenterale Eiweißzufuhr hervorgerufen werden, so wird heute wohl niemand mehr bestreiten, daß es sich dabei um recht schwere Veränderungen handelt. Der Streit geht heute viel mehr um die Entstehung und Bedeutung dieser Prozesse. Da Eiweißstoffe Antigenfunktion besitzen, so müssen sie eine Antikörperbildung zur Folge haben und so ergeben sich daraus Antigen-Antikörperreaktionen mit allen ihren Folgen. Solche Antigen-Antikörperreaktionen sind sowohl die lokale Anaphylaxie wie die allgemeine Anaphylaxie, sind sowohl die lokalen anaphylaktischen Entzündungen als auch die entzündlichen Fernwirkungen, die man als den morphologischen Ausdruck abgeschwächter allgemeiner Anaphylaxie betrachten darf.

Um die Bedeutung dieser morphologischen Veränderungen und um die Frage, wie sie entstehen, ist ein lebhafter Streit entstanden. RÖSSLE hat als übergeordneten Begriff der Allergie den der Pathergie geschaffen und diesen wiederum untergeteilt in spezifische und unspezifische Pathergie. Die spezifische Pathergie äußert sich als Hyperergie, als Hypergie und Anergie. Die anaphylaktische Entzündung ist nach RÖSSLES Definition gleich der allergisch-hyperergischen Entzündung. In ihr sieht RÖSSLE einen Vorgang von großer Zweckmäßigkeit. Er sieht hierin Sicherungen gegen die Gefahren der Überschwemmung des Organismus mit dem Antigen und die dadurch heraufbeschworene Gefahr des anaphylaktischen Shocks. Er sieht dabei mehrere Sicherungen hintereinander geschaltet, die er in der folgenden Weise beschreibt: „Erstens der Kurzschluß des ARTHUS-Phänomens an der Berührungsstelle des Allergens mit dem entzündungsbereiten Mesenchym; wenn trotz der Sperrung durch die Mechanismen der hyperergischen Entzündung Allergen in den Kreislauf flutet, schaltet sich die Sicherung von Milz, Leber und des übrigen engeren Uferschutzapparates ein; gerät ein Allergen noch weiter in den Kreislauf, so wandelt sich die physiologische Anergie der übrigen Endothelien in Hyperergie und wir bekommen durch Verhaftung des lebenden oder toten Giftes an die Intima die verschiedenen Gefäßwandgranulome. Schlägt schließlich durch Versagen der hyperergischen Zündung der Gefäßwand diese letzte Sicherung durch, so dringt das Allergen in die Gewebe und erzeugt je nach seiner Art und der Form der Überempfindlichkeit verschiedenartige Organentzündungen. Manchmal dürfte der Weg vom Blut ins Gewebe durch die Capillaren auch kürzer sein. So sind wohl die gelungenen Erzeugungen von Endokarditis, rheumatismusartigen Erkrankungen und Myokarditis durch wiederholte und abgeschwächte Dosen lebenden oder toten Antigens zu erklären (KUCZYNSKI und WOLFF, SIEGMUND, DIETRICH, KLINGE, BIELING, CLAWSON, MOON u. a.).“

Gegen die Bezeichnung der lokalen Anaphylaxie als hyperergische Entzündung und die Theorie von ihrer Zweckhaftigkeit hat sich DÖRR sehr scharf gewendet. Seines Erachtens wäre die Bezeichnung hyperergisch nur dann zutreffend, wenn es sich wirklich um eine Mehrleistung handeln würde. Tatsächlich sei diese Mehrleistung aber eine Täuschung. Denn die Reaktivität der Gewebe ändere sich nicht durch die Sensibilisierung, da im passiven anaphylaktischen Versuch das normergische Tier sich genau so wie das sensibilisierte verhalte. Die anaphylaktische Reaktion sei auch dann die normale Antwort

der Zellen auf die Antigen-Antikörperreaktion, wenn die Reizerscheinungen sehr intensive seien. Das gelte sowohl für die Funktion als auch für die anatomische Untersuchung.

Tatsächlich haben BERGER und LANG sowie KALLÓS und PAGEL nachgewiesen, daß bei der passiven anaphylaktischen Versuchsanordnung die morphologischen Veränderungen die gleichen sind wie bei der aktiven.

DÖRR hat aber auch weiter bestritten, daß die hohen Grade der Entzündung, die man bei der lokalen Anaphylaxie beobachten könne, ohne weiteres als erhöhte Gewebstätigkeit gedeutet werden dürften. Eine solche Auslegung wäre nur dann zulässig, wenn eine vermehrte Gewebsatmung nachzuweisen wäre. In einer sehr eingehenden Kritik der verschiedensten Arbeiten über Gewebsatmung bei Entzündung kommt DÖRR zu dem Schluß, daß die verschiedenen Ergebnisse zwar nicht ganz übereinstimmen, daß aber doch wohl eine Steigerung der Gewebsatmung bei der Entzündung angenommen werden dürfe. Diese erhöhte Gewebsatmung sei aber nicht für die Entzündung charakteristisch, sondern sei nur das generelle Zeichen einer erfolgten Gewebsschädigung, sei also auch keine spezifische Reaktionsform des Bindegewebes. Selbst wenn also bei der anaphylaktischen Entzündung eine gesteigerte Gewebsatmung vorhanden wäre, so wäre das noch kein Beweis für eine Mehrleistung. Nun sei es aber so, daß, wie BÜNGELER und BOSTRÖM nachgewiesen hätten, nur geringe Grade der allergischen Reaktion mit einer Erhöhung der Gewebsatmung einhergingen, stärkere dagegen nicht, was in diesem Zusammenhang auch nicht für eine Mehrleistung der anaphylaktischen Entzündung spreche.

Weiter kritisiert DÖRR die Vorstellung RÖSSLES, daß die Fixierung und Resorptionshemmung des Antigens einen Vorgang der Hyperergie darstelle. Denn eine Kreislauf- und Stoffwechselsperre stelle nicht eine Mehrleistung dar, sondern das Gegenteil, eine Herabsetzung normaler Funktionen. Was schließlich die Zweckmäßigkeit einer solchen Sperre anbelange, so sei dazu zu sagen, daß dieser Zweck nur sehr unvollkommen erreicht werde. Denn es sei bekannt, daß die subcutane Injektion selbst kleinster Dosen den Idiosynkrasiker lebensgefährlich bedrohen könne.

DÖRR kommt so zur Ablehnung des Begriffes der hyperergischen Entzündung.

Es ist wohl kein Zweifel, daß die Einwände DÖRRS zum größten Teil berechtigt sind. Andererseits muß man aber sagen, daß die Bezeichnung „hyperergische Entzündung“ bzw. überhaupt „Hyperergie“ sich so eingebürgert hat und daß damit doch ganz bestimmte Vorstellungen verknüpft werden, daß es schwer sein würde diese Nomenklatur fallen zu lassen, zumal ja auch kein besserer Ersatz dafür gegeben wird. Oder sollten wir einfach von allergischer Entzündung ohne Unterteilung reden und damit wieder die Gefahr heraufbeschwören den Allergiebegriff zu verwässern, daß er — um mit DÖRR zu sprechen — „nichts mehr enthält als die (durch das Fremdwort maskierte) banale Aussage, daß eine geänderte Reaktivität vorliegt. Ich glaube, dann ist es noch besser den Begriff der Hyperergie beizubehalten, auch wenn er noch so unzulänglich sein sollte.

Viel belangvoller ist die Frage und der Streit darum, was man denn unter der allergisch-hyperergischen Entzündung zu verstehen hat. Die Definition von RÖSSLE ist ja an sich klar. RÖSSLE hat von Anfang an betont, daß die allergisch-

hyperergische Entzündung charakterisiert sei durch die Intensität und die Schnelligkeit ihrer Entwicklung, nicht aber durch ein besonderes morphologisches Bild. Wenn RÖSSLE sich neuerdings über kritiklose Verallgemeinerung beklagt und betont, daß nichts einer jungen Lehre unerwünschter sei als eine solche kritiklose Verallgemeinerung, und wenn er vor Übertreibungen warnt, so kann man ihm nur darin beipflichten. Aber dieser Appell geht weniger die Gegner seiner Lehre an als seine Anhänger. Gerade die Anhänger wie KLINGE und seine Mitarbeiter sind es ja, die verallgemeinern und die Gegner sind es, die sich gegen die Verallgemeinerung wenden. Wenn RÖSSLE immer wieder betont, daß die allergisch-hyperergische Entzündung kein besonderes morphologisches Substrat besitzt, so behaupten KLINGE und seine Schüler das Gegenteil, wie bereits früher unter Anführung entsprechender Zitate hervorgehoben wurde.

Es ist kein Zweifel, daß bestimmte morphologische Bilder von KLINGE und seinen Mitarbeitern als immer wiederkehrend bei der allergisch-hyperergischen Entzündung geschildert werden. Es sind dies die fibrinoide Degeneration bzw. Nekrosen, die Granulombildung, die Gefäßschäden usw. Die Einwände, die dagegen erhoben wurden, sind bereits früher erörtert worden, so daß es sich hier erübrigt nochmals darauf einzugehen. Es muß aber gesagt werden, daß durch die immer wiederholte Behauptung eines besonderen morphologischen Bildes sehr viel Verwirrung gestiftet wurde, und daß so sich die morphologischen Arbeiten erklären, die oft nur aus einem Kriterium eine allergisch-hyperergische Entzündung diagnostizieren wollten. So ist es zu erklären, daß z. B. GRAFF der fibrinoiden Degeneration, die er nach Gefäßschädigung nach einmaliger Eiweißinjektion fand, eine so große Bedeutung beimaß. Wie wenig aber mit der fibrinoiden Degeneration anzufangen ist, das geht aus einer Untersuchung von TSAI TUNG WU aus dem RÖSSLESchen Institut hervor, in der nachgewiesen werden konnte, daß zum Auftreten von Fibrinoid in der Cutis eine einfache Gefäßschädigung genügt, ohne daß eine spezifische Sensibilisierung erforderlich ist und in der gleichzeitig zur Vorsicht in Deutung und Bewertung der fibrinoiden Degeneration gemahnt wird.

Wenn im übrigen GRAFF vor einer Überschätzung des morphologischen Bildes warnt und vor der Ausdeutung bestimmter Veränderung als allergischer, so kann ich ihm darin nur beipflichten.

Aber nicht nur von KLINGE und seinen Mitarbeitern ist eine solche Spezifität des morphologischen Bildes behauptet worden, sondern auch von anderen, so von BERGER und LANG, von KALLÓS und KALLÓS-DEFFNER. Was von BERGER und LANG als pathognomonische Merkmale angesehen wurden, das habe ich bereits früher angeführt, so daß ich hier nicht nochmals darauf eingehen möchte. KALLÓS und KALLÓS-DEFFNER vermeiden zwar den Ausdruck hyperergische Entzündung und sprechen von anaphylaktischer Entzündung, sind aber im übrigen der Meinung, daß diese anaphylaktische Entzündung eine morphologische Spezifität besitze. Als am meisten pathognomonisch sehen sie die Eosinophilie an. Im übrigen sei die anaphylaktische Entzündung morphologisch in ihrem Gesamtverlauf eigentümlich. Die Verfasser scheinen hierbei an die Definition von RÖSSLE zu denken, wonach die allergisch-hyperergische Entzündung charakterisiert ist durch ihre Akuität. Man könnte sich freilich fragen, ob selbst dies ein besonderes Kennzeichen sei oder ob derartige nicht auch bei anderen Entzündungen vorkommt. Ich möchte glauben, daß es ein

besonderes Characteristicum, an dem man eine allergisch-hyperergische Entzündung erkennen könnte, nicht gibt, und daß man genau genommen erst dann davon sprechen darf, wenn man die Sicherheit besitzt, daß eine Antigen-Antikörperreaktion vorliegt.

### IX. Entstehung der anaphylaktischen Entzündung.

Von großer Wichtigkeit scheint die Beantwortung der Frage, wie die anaphylaktische Entzündung entsteht.

Schon bei der Erklärung der allgemeinen Anaphylaxie gehen die Meinungen weit auseinander. Man kann wohl sagen, daß es heute zwei Hauptrichtungen gibt. Die eine Richtung, die vor allem von DÖRR vertreten wird, nimmt an, daß Antigen und Antikörper in der Zellmembran abreagieren und daß es dabei zu physikalisch-chemischen Veränderungen kommt, die die Zelle reizen (Membranhypothese von DÖRR). Die andere Richtung, deren Hauptvertreter DALE und TH. LEWIS sind, glaubt dagegen, daß bei der Antigen-Antikörperreaktion Histamin und histaminartige Substanzen freiwerden und daß alle Äußerungen der Antigen-Antikörperreaktion auf diese freiwerdenden Stoffe zurückzuführen sind. Übrigens war schon vor DALE und LEWIS von WEICHARDT sowie WEICHARDT und SCHITTENHELM die Meinung vertreten worden, daß bei der Antigen-Antikörperreaktion wirksame Stoffe frei werden. Es ist hier nicht der Ort um auf das für und wider im einzelnen einzugehen. Hier interessiert es nur soweit, als es wichtig erscheint für die Erklärung der anaphylaktischen Entzündung. Zweifellos könnte man für das Verständnis der allgemeinen Anaphylaxie mit der „Membranhypothese“ von DÖRR auskommen. Man könnte sich vorstellen, daß bei der Reaktion zwischen Antigen und Antikörper es in der Zellmembran zu einer starken Reizung der betreffenden Zelle kommt und daß die Reizung bestimmter Zellsysteme in der Gesamtheit den anaphylaktischen Shock ergibt. Da dieses Ereignis sich in den äußersten Zellschichten abspielt und den Zellkern immer unberührt läßt, so handelt es sich dabei nach DÖRR um einen reversiblen Vorgang, der von einer Restitutio ad integrum gefolgt sein kann. Aber wie ist es da bei der anaphylaktischen Entzündung? Kann man sie auch ungezwungen auf diese Weise erklären? Ich glaube nein. Besser ausgedrückt, ich glaube, daß man sie nicht vollständig damit erklären kann. Denn selbst den Fall gesetzt, daß diese reversible Zellschädigung bei der Antigen-Antikörperreaktion irreversibel würde und daß die Zellen zugrunde gehen würden, so würde das uns höchstens die degenerativen Veränderungen, aber keineswegs die entzündlichen klarmachen können. Wir müßten dann wieder auf die Annahme zurückgreifen, die wir auch sonst nicht bei Entzündungen auf dem Boden eines primären Zellzerfalls umgehen können, daß nämlich aus dem zerfallenen Zelleiweiß Spaltprodukte freiwerden, die sekundär die Entzündung hervorrufen. Nun sehen wir aber sehr häufig, wenn nicht meist, daß bei der lokalen anaphylaktischen Reaktion die degenerativen Veränderungen eine untergeordnete Rolle spielen und wohl erst in der Regel sekundär entstehen. Wie aber eine Entzündung aus einer reversiblen Zellreizung entstehen sollte, das ist wohl den meisten, die sich etwas eingehender mit dieser Frage beschäftigt haben, nicht klar.

Denn mit der Annahme KLINGES, daß durch das Zusammentreffen von Antigen und Antikörper „aus dem an sich harmlosen indifferenten Antigen im

sensibilisierten Körper ein starkes Reizmittel wird, das Entzündung und Gewebeschädigung hervorruft“, ist nichts weiter gesagt. Was heißt schon starkes Reizmittel? Wie sollen wir gar die Fernwirkungen begreifen, die Entzündungen, die sich fern von der lokalen Antigen-Antikörperreaktion abspielen, wie sie schon von LONGCOPE und anderen beim ARTHUSSchen Phänomen beobachtet wurden.

Wie ganz anders liegen dagegen die Dinge, wenn wir annehmen, daß bei der Antigen-Antikörperreaktion Stoffe entstehen, die durch ihre Wirkung uns alle Veränderungen bei der anaphylaktischen Reaktion leicht plausibel erscheinen lassen. Man braucht keineswegs dabei wieder auf die alte humorale Theorie der Antigen-Antikörperreaktion zurückzugreifen und auf die Vorstellung von der Entstehung besonderer Giftstoffe im Sinne der Anaphylatoxine von FRIEDBERGER. Die Theorie des humoralen Entstehens der Antigen-Antikörperreaktion, auch in dem Sinne von WEICHARDT und SCHITTENHELM, die die Anaphylaxie als eine Form der parenteralen Verdauung auffassen, ist in den Hintergrund getreten gegenüber der cellulären, die die Vorgänge leichter begreifen läßt. Aber man braucht auch gar nicht eine Entstehung besonderer Giftstoffe anzunehmen. Denn nach den Vorstellungen, die besonders von DALE, LEWIS, EBBECKE u. a. vertreten werden, werden bei der Antigen-Antikörperreaktion, die sich im Sinne von DÖRR in den Zellen abspielt, Histamin bzw. histaminähnliche Stoffe frei. Nach den Untersuchungen von BEST, DALE, DUDLEY und THORPE, GADDUM scheint es sehr wahrscheinlich, daß Histamin als normaler Bestandteil der lebenden Zellen vorkommt, das infolge der bei der Antigen-Antikörperreaktion eintretenden Zellschädigung in den Kreislauf ausgeschüttet wird. Für eine solche Ausschüttung von Histamin im anaphylaktischen Shock sprechen zahlreiche Untersuchungen. So haben BARTOSCH, FELDBERG und NAGEL gezeigt, daß bei der Lungendurchströmung sensibilisierter Meerschweinchen mit LOCKE-Lösung, der eine kleine Antigenmenge zugesetzt war, in der aus der Lungenvene abfließenden Flüssigkeit Histamin enthalten war und BARTOSCH konnte weiter nachweisen, daß eine solche durchströmte Lunge nach der Auslösung des anaphylaktischen Shockes einen etwas verminderten Histamingehalt hatte, was darauf hinweist, daß das Histamin aus den geschädigten Lungenzellen freigemacht wurde und nicht erst dort gebildet wurde.

Diese Ergebnisse wurden von DE BURGH DALY und SCHILD bestätigt. Was nun die hier interessierende Frage anbelangt, ob die anaphylaktische Entzündung durch solche Stoffe wie das Histamin ausgelöst werden kann, so existieren auch hierüber einige Untersuchungen, die diese Frage bejahen. Schon MARCHAND hatte 1924 die Meinung geäußert, daß bei der anaphylaktischen Reaktion Stoffe frei werden könnten, die die allergisch-hyperergische Entzündung hervorgerufen, ganz ähnlich wie dies DOLD und RADOS für die sympathische Entzündung des Auges nachgewiesen hatten. DOLD und RADOS waren bei ihren Untersuchungen zu der Annahme gekommen, daß die sog. traumatischen sterilen Entzündungen auf der Wirkung des ausgetretenen Gewebssaftes beruhen.

Weiter schloß BÜNGELER aus seinen Untersuchungen über die Gewebsatmung bei parenteraler Zufuhr von Reizkörpern einerseits und von Histamin andererseits, daß die Fernwirkungen bei der Entzündung, bei der Anaphylaxie und bei der hyperergischen Entzündung Reaktionen auf Histamin seien, das an das Blut abgegeben würde. Von histologischen Untersuchungen über dieses



Problem sind vor allem diejenigen von BERGER und LANG zu nennen, die sehr eingehend die lokale Entzündung der Haut nach Antigen- und Histaminzufuhr studierten. Sie konnten dabei im histologischen Bild sowohl Übereinstimmungen als auch Verschiedenheiten feststellen. Die Übereinstimmung bestand in der entzündlichen Natur der Veränderungen, die auch zwei auffallende Sonder-eigenschaften betraf, nämlich die gemeinsame besondere Stärke der flüssigen Exsudation und das gemeinsame Wirken von eosinotaktischen Kräften, die zu einer intravasalen absoluten und relativen, bis zu 50% ansteigenden Eosinophilie führten. Wenn also früher die fehlende Eosinophilie als ein Beweis gegen die Bedeutung des Histamins bei der allergischen Reaktion angeführt wurde, so läßt sich dieser Einwand nicht mehr länger aufrecht erhalten. Die Unterschiede der Histaminreaktion gegenüber der Antigen-Antikörperreaktion bestanden darin, daß bei der Histaminreaktion eine geringere Hyperämie vorhanden war, daß die neutrophile und eosinophile Chemotaxis auf die Gefäße beschränkt war ohne Gewebsleukocytose, daß schließlich als Histaminfolge ein Untergang roter Blutkörperchen, als Folge der Antigen-Antikörperreaktion jedoch Schädigung und Untergang der Leukocyten, Gefäßendothelien und Rundzellen zu beobachten war. Die Autoren kamen so zu einem die Histaminhypothese weder völlig bejahenden noch völlig verneinenden Ergebnis.

Demgegenüber stellten KLINGE, COHEN und RUDOLPH in ganz ähnlichen Untersuchungen folgendes fest: bei allergischen Individuen verursachte die intracutane Injektion des Allergens eine kräftige Entzündung der Haut mit hochgradiger Eosinophilie. Eine intracutane Histamininjektion rief bei Allergikern eine so starke Entzündung hervor, daß sie kaum von der durch das Allergen verursachten zu unterscheiden war, während die gleiche intracutane Histamininjektion bei Nichtallergikern nur eine geringe Reaktion zur Folge hatte. Die Verfasser sahen dies als einen Beweis dafür an, daß in allergischen Individuen eine vermehrte Menge von Histamin oder histaminähnlichen Substanzen vorhanden ist, die aus den gereizten bzw. geschädigten Zellen stammt und imstande ist die lokale Reaktion zu verursachen.

GOSCH untersuchte die Reaktion von Allergikern und Nichtallergikern auf Histaminzufuhr. Während bei den Allergikern eine deutliche positive Reaktion vorhanden war, war sie bei den Nichtallergikern negativ. Gosch betrachtete dies als einen Beweis für die Bedeutung des Histamins für die hyperergischen Erkrankungen des Menschen.

KALLÓS und PAGEL stellten ganz ähnliche vergleichende Versuche an wie BERGER und LANG, nur wählten sie als Testobjekt nicht die Haut, sondern die Lungen. Sie ließen einmal sensibilisierte Tiere das Antigen fein vernebelt einatmen und zum anderen normale Tiere einen Histamin- bzw. Acetylcholin-spray. In beiden Fällen traten schwere klinische Erscheinungen auf: eine expiratorische Dyspnöe, die bei fortgesetzter Inhalation in wenigen Minuten zu anaphylaktischen Krämpfen und dann rasch zum Tode führte. Histologisch standen bei den Histamin- bzw. Acetylcholintieren die Kreislaufstörungen im Vordergrund: eine enorme Hyperämie, die Bildung hyaliner Thromben in den Capillaren, die Ausfüllung der Gefäßlumina mit Plasmamasse. Ferner fanden sich granulom-artige perivaskuläre Wucherungen von basophilen Makrophagen. Die Bronchien zeigten das Bild einer chronischen Bronchitis: „Die Bronchiallichtungen enthielten Pfröpfe aus Schleim und abgestoßenen Epithelien, bei wenigen mit

zahlreichen Anfällen bestand eine Durchwanderung der Schleimhaut seitens eosinophiler Zellen; auch die Alveolarsepten waren hin und wieder von einer geringen Anzahl eosinophiler Zellen durchsetzt. Ganz vereinzelt fanden sich Eosinophile dem Bronchialsekret in größerer Anzahl beigemischt“.

Bei den mit Antigen behandelten Tieren waren folgende Veränderungen nachzuweisen: schon nach einmaliger Inhalation war ein starker Zustrom von Eosinophilen vorhanden, wobei vor allem die peribronchialen und die submukösen Gefäße der Bronchien mit Eosinophilen angefüllt waren. Die Eosinophilen wanderten auch durch die Basalmembran in das Epithel ein. Das Bronchialepithel war in Becherzellen umgewandelt, die eine sehr starke Schleimbildung zeigten. An Orten stärkster Eosinophildurchwanderung bildete sich eine Masse von Schleimkugeln, die mit Eosinophilen durchsetzt war und schließlich in das Lumen des Bronchus abgestoßen wurde. Auch das peribronchiale Gewebe und die Alveolarsepten waren von Eosinophilen durchsetzt.

Wenn die Verfasser aus ihren Untersuchungen den Schluß ziehen, daß sie dadurch den Beweis erbracht hätten, daß Substanzen vom Charakter des Histamin oder Acetylcholin nicht imstande seien, ein typisches Bronchialasthma hervorzurufen, so kann ich ihnen darin nicht ganz folgen. Die klinischen Symptome waren oftmals ganz gleich und aus den histologischen Bildern kann ich wohl quantitative aber keine qualitativen Unterschiede herauslesen. Wenn man der Eosinophilie ein so großes Gewicht beilegt, wie die Verfasser es tun, die an anderer Stelle sagen: „Ihr Vorhandensein (sc. Eosinophilie) stellt zumindest ein Verdachtsmoment ersten Ranges für die anaphylaktische Ätiologie einer Entzündung dar,“ dann müßte man bei grundsätzlichen Verschiedenheiten der Reaktionen doch verlangen, daß eine solche Eosinophilie bei den Histamin- bzw. Acetylcholintieren völlig fehlt. Aber sie können eine solche Eosinophilie nicht bestreiten, wenn sie auch sehr gering ist. Das bedeutet aber, daß in dem Punkt, den sie selbst für den wichtigsten halten, qualitative Übereinstimmung herrscht. Sie bestätigen letzten Endes die Eosinophilie, die auch von BERGER und LANG, KLINGE, COHEN und RUDOLPH gefunden wurde und deren Fehlen früher (AHL und SCHITTENHELM) als ein Gegenbeweis gegen die Bedeutung des Histamins angeführt wurde.

Auch HEINLEIN hat in seinen Untersuchungen über chronische Histaminvergiftung und Entzündung eine solche Eosinophilie sowohl im Blut (bis zu 15%) als auch im Gewebe nachweisen können. HEINLEIN konnte in dieser Arbeit aber auch zeigen, daß bei parenteraler Histaminzufuhr ganz ähnliche Veränderungen entstehen können, wie sie als Fernwirkung bei wiederholter parenteraler Eiweißapplikation, mit anderen Worten als Folge der Antigen-Antikörperreaktion beschrieben wurden. Es fanden sich neben degenerativen Prozessen am Parenchym, vor allem im Herzmuskel und in der Leber, Veränderungen an den Gefäßen, die man als reaktiv bzw. entzündlich deuten muß. Solche Veränderungen bestanden in Endothelablösungen, in herdförmigen Verquellungen der Gefäßwände mit oder ohne Granulombildung in denselben, in Plasmaaustritten in die Gefäßwand und durch diese hindurch in das perivaskuläre Bindegewebe, in Leukocytenauswanderungen mit Beteiligung von Eosinophilen, in Granulombildungen um die Gefäße, in Thrombenbildung in den Gefäßen, in Organisation der Plasmaaustritte mit Verdichtung des Bindegewebes. Beteiligt an diesen Veränderungen waren in erster Linie Herz, Lunge und Leber.

Vergleicht man damit die Befunde, wie sie etwa APITZ bei der hyperergischen Entzündung erhoben hat, so läßt sich leicht ersehen, daß die Veränderungen in beiden Fällen so gut wie gleich sind. Wenn in einer kürzlich erschienen Arbeit aus dem ASCHOFFSchen Institut HEINEMANN behauptet, daß man nach Histamin kaum nennenswerte histologische Veränderungen beobachten könne, so erscheint das ganz unverständlich, nachdem von verschiedenen Seiten solche Veränderungen vielfach gefunden worden sind (RÜHL, EPPINGER und LEUCHTENBERGER, BÜCHNER u. a.). Im übrigen hat HEINLEIN in einer zweiten Arbeit die an Kaninchen erhobenen Befunde an Katzen bestätigt gefunden und erweitert.

Wenn HEINEMANN es ablehnt, daß Histamin eine seröse Entzündung hervorruft, so ist ihr darin beizustimmen. Unberechtigt ist jedoch der Vorwurf, den sie gegen HEINLEIN erhebt, daß er ebenso wie EPPINGER von einer serösen Entzündung nach Histamin gesprochen habe. Richtig ist vielmehr, daß HEINLEIN in der ersten Arbeit wohl gesagt hat, daß die Histaminentzündung mancherlei Züge trage, wie sie von der serösen Entzündung bekannt seien, daß aber damit nicht die zelligen Infiltrate übereinstimmten. Weiter ist HEINLEIN in der zweiten Histaminarbeit zu einer völligen Ablehnung der serösen Histaminentzündung EPPINGERS gekommen. Dagegen ist es ganz zweifellos und der verneinenden Stellungnahme HEINEMANNs gegenüber erneut zu betonen, daß Histamin schwerste Entzündungen hervorzurufen vermag, und zwar ganz besonders im Herzmuskel, wo HEINEMANN nur die normalerweise vorkommenden kleinen Zellherde beobachten konnte.

HEINLEIN hat in diesen Untersuchungen Beweise dafür erbracht, daß die Veränderungen nach längerer Histaminzufuhr ganz ähnlich, wenn nicht gleich denjenigen bei der Antigen-Antikörperreaktion sind und damit die Histaminhypothese zu stützen vermocht.

Leider sind diese Versuche zum Teil recht mißverstanden worden, vor allem von GRAFF. GRAFF nimmt in einer bemerkenswerten Arbeit über die fibrinoide Degeneration des Bindegewebes auch zu der Untersuchung von HEINLEIN Stellung und schreibt wörtlich: „HEINLEIN erklärt seine Resultate so, daß durch die Histaminvergiftung im Körper eine spezifische Sensibilisierung im Körper zustande kommt“. Das ist natürlich ein ganz großer Irrtum, denn HEINLEIN hat nie von einer Sensibilisierung gesprochen, auch nie das Histamin an die Stelle eines Antigens zu setzen versucht, sondern seine Ergebnisse als einen Beweis für die Histaminhypothese der Antigen-Antikörperreaktion betrachtet. HEINLEIN hat weiter aus der Erkenntnis heraus, daß das Histamin nicht alle Vorgänge der Antigen-Antikörperreaktion zu erklären vermöge, auch noch Versuche mit anderen chemischen Stoffen unternommen. Vor allem das Acetylcholin und das Tyramin, aber auch Adenylsäurepräparate wurden dazu verwendet. Schon WENT und LISSÄK hatten in vergleichenden physiologischen Untersuchungen über den anaphylaktischen und Histaminshock festgestellt, daß die anaphylaktischen Erscheinungen nicht allein auf das Histamin zurückgeführt werden könnten und waren weiter zu dem Ergebnis gekommen, daß auch Acetylcholin an den anaphylaktischen Reaktionen beteiligt sei.

HEINLEIN konnte nun zeigen, daß auch das Acetylcholin schwere degenerative und entzündliche Veränderungen hervorzurufen vermag, die offenbar in erster Linie durch die Kreislaufwirkung des Acetylcholins zu erklären sind. Im übrigen

ist aus den Untersuchungen von DALE und DUDLEY und vielen anderen bekannt, daß Acetylcholin genau so wie Histamin in dem Säugetiergewebe vorkommt und wir wissen, daß es bei Reizung bestimmter Nerven entsteht, die man als die cholinergischen Nerven bezeichnet hat.

Vom Tyramin und den Adenylsäureabkömmlingen wissen wir ebenfalls, daß sie wenigstens unter bestimmten Verhältnissen vorkommen können. Sie sind neuerdings von FREUND und ZIPF als identisch mit dem schon länger bekannten Spätgift und Frühgift, die beide bei der Blutgerinnung entstehen, nachgewiesen worden. Von der Adenylsäure und überhaupt von Nukleotiden und Nukleosiden hat ZIPF angenommen, daß sie eine bedeutende kreislaufwirksame Rolle spielen und daß sie auch bei allergischen Zuständen, vielleicht auch bei Thrombose und Embolie von Wichtigkeit sein könnten.

Während Adenylsäure wohl schon physiologischerweise im intermediären Stoffwechsel entsteht, ist dies anders beim Tyramin. Von letzterem müssen wir annehmen, daß es nur unter krankhaften Verhältnissen vorhanden ist. So haben es HEINSEN und WOLFF beim blassen Hochdruck im Blut nachgewiesen. Diese Autoren glauben, daß es bei Nierenerkrankungen in der Niere entsteht und von hier aus ins Blut gelangt. Sie konnten dies auch experimentell beweisen, indem sie die eine Nierenarterie unterbanden und dann im strömenden Blut Tyramin fanden.

FREUND hat das Tyramin, wie bereits oben erwähnt, mit dem Spätgift des Gerinnungsblutes identifiziert. FREUND hat aber auch wahrscheinlich gemacht, daß es nach parenteraler Eiweißzufuhr entsteht. Denn noch eine Woche später, nachdem 1 ccm Caseosan einem Kaninchen injiziert worden war, konnte er Tyramin im Kaninchenblut nachweisen.

In morphologischen Untersuchungen hat nun HEINLEIN gezeigt, daß Adenylsäure auch bei noch so langer Zufuhr keine Organschädigungen hervorruft. Ganz anders liegen dagegen die Verhältnisse beim Tyramin. Tyramin vermag schwere morphologische Veränderungen zu erzeugen, wie dies ebenfalls aus den Untersuchungen von HEINLEIN hervorgeht, und zwar solche degenerativer und entzündlicher Natur, bedingt durch die Kreislaufwirkung des Tyramins.

Die morphologischen Wirkungen dieser Stoffe waren aber noch wesentlich stärker, wenn sie nicht einzeln eingespritzt wurden, sondern im Gemisch, wobei die gleichen Wirkungen durch relativ kleinere Mengen der Einzelstoffe hervorgerufen werden konnten, woraus hervorzugehen scheint, daß die einzelnen Stoffe sich in ihrer Wirkung gegenseitig verstärken.

Bei lokaler Einspritzung in die Haut subcutan bzw. intracutan rufen diese Stoffe Entzündungen hervor, die vom Histamin bereits aus den Untersuchungen von BERGER und LANG bekannt sind. Das Tyramin hat RÖSSLE, wie er kurz in seinem Referat über die Entzündung auf der deutschen Pathologentagung 1923 erwähnt, in seiner lokalen Wirkung experimentell untersucht und dabei eine Entzündung gefunden, die sich nicht von gewöhnlichen Entzündungen unterschied. Demgegenüber hat HEINLEIN (in noch nicht veröffentlichten Untersuchungen) festgestellt, daß das Tyramin in entsprechender Dosierung in der Haut schwerste Entzündungen hervorzurufen vermag, die sowohl in ihrer Intensität als auch in der Schnelligkeit der Entstehung sich nicht vom ARTHUSschen Phänomen unterscheiden. Ganz ähnliche Entzündungen können auch

durch Gemische von Histamin, Acetylcholin und Tyramin erzeugt werden. Diese entzündlichen Veränderungen zeichnen sich auch durch die enorme Beteiligung eosinophiler Leukocyten aus.

Überblickt man das Ergebnis dieser ganzen Untersuchungen über die Entstehung der allergischen Veränderungen, so geht daraus wohl mit großer Wahrscheinlichkeit hervor, daß bei der Antigen-Antikörperreaktion kreislaufwirksame Stoffe in Freiheit gesetzt werden, die die bekannten morphologischen Veränderungen hervorrufen. Es ist deshalb auch gar nicht nötig nach irgendwelchen besonderen Giften, Anaphylatoxinen oder Cytotoxinen zu suchen.

Unter diesem Gesichtswinkel betrachtet verliert die allergisch-hyperergische Entzündung aber sehr viel von ihrer Besonderheit und unterscheidet sich von anderen Entzündungen nur in quantitativer, aber nicht in qualitativer Hinsicht, wie dies schon früher von manchen Autoren geäußert wurde, so von LETTERER und GEISSENDÖRFER, von HEINLEIN und MUSCHALLIK. Wir wissen, daß die angeführten Substanzen Entzündungen verschiedensten Grades erzeugen können, von der leichtesten bis zur schwersten. Es wird auch von vielen Autoren z. B. von MOON, um nur einen zu nennen, angenommen, daß die Phänomene der akuten Entzündung auf Substanzen zurückzuführen seien, die aus den Gewebszellen nach erfolgter Schädigung freigesetzt werden. Wenn man die allergisch-hyperergische Entzündung durch ihre Schwere von einer gewöhnlichen Entzündung unterscheidet, so muß man wohl annehmen, daß bei der Sensibilisierung besonders große Mengen solcher Substanzen in den Geweben angehäuft werden, die bei der Antigen-Antikörperreaktion in Freiheit treten und durch ihre größere Quantität entsprechend schwerere Veränderungen hervorrufen. Es ist aber auch verständlich, daß Entzündungen durch häufige Einspritzung von arteigenem bzw. körpereigenem Serum entstehen können, die sich von den allergisch-hyperergischen nur durch ihre geringe Stärke unterscheiden und ebenso, daß auch endogener Eiweißzerfall Entzündungen hervorzurufen vermag. In beiden Fällen werden dadurch Reaktionen in Gang gebracht, die solche kreislaufwirksame Stoffe entstehen lassen bzw. in Freiheit setzen. Die Vorstellung von der Zweckmäßigkeit der Entzündung wird dadurch allerdings wesentlich eingeschränkt, denn die Überlegung, daß geringe Reize geringe Mengen, starke Reize dagegen große Mengen dieser wirksamen Stoffe in Freiheit setzen, läßt für das teleologische Denken kaum noch Platz.

Auch die Vorstellung von der Entzündung als parenteraler Verdauung bedarf von diesem Standpunkt aus einer Revision. Ist die Entzündung überhaupt als parenterale Verdauung zu verstehen? Das läßt sich nicht einfach mit ja oder nein beantworten.

Wenn Fremdstoffe in den Organismus gelangen, so treten Abwehrfunktionen in Kraft, die teils humoraler, teils cellulärer Natur sind. Je nach ihrer Beschaffenheit werden sie von Fermenten angegriffen und verdaut oder sie werden von Zellen aufgenommen und reizen nun die Zellen zu verstärkter Tätigkeit. Jedenfalls sucht sich der Organismus ihrer auf irgendeine Weise zu entledigen. Man kann sich aber fragen, ob diese parenterale Verdauung schon eine Entzündung zu sein braucht. Zweifellos nicht. Denn wir sehen doch in vielen Fällen, daß die Fremdstoffe zunächst nur gespeichert werden, sei es nun im Reticuloendothel im engeren oder im weiteren Sinne. Hier handelt es sich wohl zunächst in erster Linie um eine Anpassung an erhöhte Resorptions-

leistungen, während die für die Entzündung wichtigen Merkmale fehlen. Und wenn häufig doch Entzündungen auftreten, so ist das wohl als eine Folge der Zellreizung und der dadurch freigemachten entzündungserregenden Stoffe zu betrachten. Demnach wäre die Entzündung nicht identisch mit der parenteralen Verdauung, sondern deren Folge und nicht jede parenterale Verdauung braucht eine Entzündung zur Folge zu haben.

## X. Praktische Bedeutung der parenteralen Eiweißzufuhr und ihre morphologische Grundlage.

Die parenterale Verdauung führt uns aber weiter zu der Frage, welche Bedeutung der parenteralen Eiweißzufuhr zukommt und wie weit die morphologische Untersuchung Unterlagen dafür zu bieten vermag.

Bekanntlich ist durch WEICHARDT die parenterale Eiweißzufuhr in die Therapie eingeführt worden und seitdem ist die Literatur, die sich damit teils kasuistisch, teils experimentell beschäftigt, fast unübersehbar angeschwollen. WEICHARDT hat die Grundlage einer solchen unspezifischen Therapie, die im übrigen nicht nur mit Eiweißkörpern, sondern auch mit allen möglichen anderen Stoffen betrieben wird, in einer Protoplasmaaktivierung gesehen, d. h. in einer Aktivierung der Zellfunktion durch sekundär im Körper entstehende Wirkstoffe. Er stellte sich dabei vor, daß durch die Einspritzung der aller verschiedensten Stoffe im Organismus Spaltprodukte entstehen, die die Zelltätigkeit beeinflussen und eine Leistungssteigerung bewirken. Für diese Theorie hat er in seinem Buch über die „Grundlagen der unspezifischen Therapie“ die experimentellen Beweise gesammelt. Danach ist experimentell sichergestellt, daß parenterale Eiweißinjektionen eine erhöhte N-Ausscheidung im Harn herbeiführen, wobei die Erhöhung des Stickstoffes so beträchtlich ist, daß sie unmöglich allein auf das zugeführte Eiweiß bezogen werden kann, sondern nur durch einen Zerfall von körpereigenem Eiweiß erklärt werden kann. Für einen solchen Abbau von körpereigenem Eiweiß sprach auch die Erhöhung des Aminosäurespiegels im Blut.

Weiter war nachzuweisen, daß solche Spaltprodukte sowohl im Gemisch (Organextrakte) als auch einzeln z. B. in der Form des Histamins Leistungssteigerungen hervorriefen, wie sie an ermüdeten Herzen oder auch am Skelettmuskel deutlich waren.

Im Sinne der Leistungssteigerung war auch die Erhöhung der Gewebsatmung, wie sie sich nach Eiweißzufuhr sowohl als auch nach Histamininjektion fand, zu deuten. Es kann hier nicht auf weitere Einzelheiten dieser funktionellen Untersuchungen eingegangen werden, sondern hier nur untersucht werden, ob und wie weit etwa auch ein morphologisches Substrat vorhanden ist, das solche Vorstellungen zu stützen vermöchte.

Kehren wir noch einmal zurück zu dem Ausgang unserer Betrachtungen, so konnten wir dabei feststellen, daß als Folge einer parenteralen Eiweißzufuhr eine erhöhte Resorptionsleistung des „aktiven Mesenchyms“ festzustellen war, die je nach der zugeführten Menge zu einer mehr oder weniger starken Erweiterung des sonst an der Resorption beteiligten Mesenchyms führte. Zweifellos handelt es sich dabei aber nicht nur um eine Steigerung der Resorptionsleistung, sondern um eine Steigerung der Funktion überhaupt, die ja auch aus der Veränderung

der Bluteiweißkörper oder aus der Beeinflussung der Antikörperbildung deutlich hervorgeht. Für eine solche Funktionssteigerung sprechen aber auch Veränderungen der Speicherzellen selbst, die, wie ebenfalls früher schon geschildert wurde, größer werden, sich geradezu aufblähen und auch häufig Vakuolenbildung zeigen, als ein Zeichen der Aufnahme und Verarbeitung der Eiweißsubstanzen. Daß eine solche Verarbeitung, eine parenterale Verdauung in den Speicherzellen stattfindet, das scheint nach den früher erwähnten Untersuchungen von SIEGMUND und von GAZA sicher. Es wäre auch durchaus vorstellbar, daß ebenso, wie in den Speicherzellen nach den Untersuchungen von KOTAKE, MASAI und MORI eine hydrolytische Desaminierung vor sich geht, auch eine Decarboxylierung stattfindet und daß dabei so hochwirksame Stoffe wie das Histamin und das Tyramin entstehen, und nun wie das Histamin zellständig gebunden werden, oder, wie das für das Tyramin wahrscheinlich ist, an das Blut abgegeben werden. Diese Stoffe aber vermögen durch ihre Kreislaufwirksamkeit schon in kleinen Dosen in das Stoffwechselgeschehen einzugreifen. Eine wiederholte parenterale Eiweißzufuhr wird nun immer neue Stoffe entstehen lassen oder aus den Zellen freimachen und es wird von der Menge der zugeführten Stoffe abhängen, wie groß die Quantität der in Freiheit gesetzten bzw. entstehenden kreislaufwirksamen Stoffe, also der Spaltprodukte WEICHARDTS ist. Deren Menge ist schließlich wieder entscheidend dafür, wie stark die Reaktionen im Organismus ausfallen. Kleine Mengen werden nur funktionelle Veränderungen machen, etwa eine stärkere Durchströmung tätiger Organe oder auch eine direkte erhöhte Tätigkeit parenchymatöser Zellen. Große Dosen sind dagegen imstande über diese funktionellen Veränderungen hinaus irreversible Störungen zu machen, die dann als Entzündungen und Degenerationen ein morphologisches Substrat aufweisen. Daraus erklärt sich aber auch, daß, wie die praktische Erfahrung gelehrt hat, kleine Dosen von Reizkörpern therapeutisch sehr nützen, große dagegen eher schaden können.

Von diesem Standpunkt aus betrachtet versteht man aber auch, daß ganz ähnliche therapeutische Wirkungen auch durch arteigenes und körpereigenes Eiweiß erzielt werden können, die ebenfalls körperfremd sind bzw. geworden sind. Man begreift auch weiter, daß auch andere Stoffe, die nichts mit Eiweiß zu tun haben, bei parenteraler Einverleibung die gleichen Reaktionen auslösen. Die Reaktion wird hier in Gang gebracht durch den mehr oder weniger starken Zellzerfall, den die Zufuhr solcher Stoffe, besonders kolloider Metalle und Metalloide, mit sich bringt. Ich habe in einer früheren Arbeit, die die Organveränderungen nach parenteraler Zufuhr von Eiweiß- und Nichteiweißkolloiden miteinander verglichen, bereits darauf hingewiesen, daß gewisse Verschiedenheiten, aber auch Ähnlichkeiten in dem morphologischen Bild vorhanden sind und habe die Ähnlichkeiten auf die Entstehung von Eiweißspaltprodukten zurückgeführt.

Wenn man das in diesem Kapitel Gesagte kurz zusammenfaßt, so ergibt sich, daß wenigstens teilweise ein morphologisches Substrat für die unspezifische Therapie vorhanden ist und man ersieht daraus, daß die morphologische Untersuchung zusammen mit der funktionellen imstande ist die theoretische Grundlage für das praktische therapeutische Handeln zu liefern.

## Literatur.

- AHL u. SCHITTENHELM: Über experimentelle Eosinophilie nach parenteraler Zufuhr verschiedener Eiweißstoffe. *Z. exper. Med.* **1**, 111 (1911).
- AHLSTRÖM, C. G.: Zur Pathogenese der akuten, diffusen Glomerulonephritis. *Acta path. scand.* (Københ.) **29**, Suppl. (1936).
- ANITSCHKOW, N.: Zur Frage der Verteilung intravenös eingeführter Kolloidsubstanzen im Organismus. *Klin. Wschr.* **1924 II**, 1729.
- APITZ, K.: Über anaphylaktische Organveränderungen bei Kaninchen. *Virchows Arch.* **289**, 46 (1933).
- ARNDT, H. J.: Retikuloendothel und Amyloid. *Verh. dtsch. path. Ges.* **1931**, 234.
- ARTHUS, M.: Die Anaphylaxie und die Immunität. Paris: Masson & Cie. 1921.
- et M. BRETON: Lésions cutanées produites par les injections de serum de cheval chez le lapin anaphylactisé par et pour ce serum. *C. r. Soc. Biol. Paris* **55**, 1478 (1903).
- ASCHOFF, L.: Vorträge über Pathologie. Jena 1925.
- Diskussionsbemerkung. *Verh. dtsch. path. Ges.* **1935**, 184.
- Über den Begriff der allergischen Krankheiten. *Med. Klin.* **1935 I**, 1.
- BARTOSCH, R.: Über die Herkunft des Histamins bei der Anaphylaxie des Meerschweinchens. *Klin. Wschr.* **1935 I**, 307.
- BARTOSCH, FELDBERG u. NAGEL: Die Übertragung der anaphylaktischen Lungenstarre auf die Lunge normaler Meerschweinchens. *Pflügers Arch.* **230**, 616 (1932).
- — — Das Freiwerden eines histaminähnlichen Stoffes bei der Anaphylaxie des Meerschweinchens. *Pflügers Arch.* **230**, 674 (1932).
- BERG, W.: Zum histologischen Nachweis der Eiweißspeicherung in der Leber. *Pflügers Arch.* **214**, 243 (1926).
- BERGER, W.: Über die Hyperproteinämie nach Eiweißinjektionen. *Z. exper. Med.* **28**, 1 (1922).
- BERGER u. LANG: Zur Histopathologie der idiosynkratischen Entzündung in der menschlichen Haut. *Beitr. path. Anat.* **87**, 71 (1931).
- — Ein histologischer Beitrag zur Histaminhypothese der allergischen Reaktion. *Z. Hyg.* **113**, 206 (1932).
- BEST, C. H. and MACHENRY: Histamin. *Physiologic. Rev.* **11**, 371 (1931).
- BOSTRÖM, G.: Die anaphylaktische Stoffwechselreaktion des isolierten Gewebes. *Klin. Wschr.* **1934 I**, 399.
- BOUGHTON, T. H.: Studies in proteinintoxication. II. Vascular lesions in chronic proteinintoxication. *J. of Immun.* **2**, 501 (1917).
- BÜNGELER, W.: Beiträge zur pathologischen Physiologie der Entzündung. 4. Die Beeinflussung des Organstoffwechsels durch die hyperergische Entzündung. *Frankf. Z. Path.* **42**, 126 (1931).
- Die Gewebsatmung bei der Anaphylaxie. *Z. exper. Med.* **75**, 223 (1931).
- Die Wirkung des Histamins auf den Gewebsstoffwechsel. *Frankf. Z. Path.* **44**, 1 (1932).
- Die Beeinflussung des Organstoffwechsels durch parenterale Reizkörperzufuhr. *Frankf. Z. Path.* **39**, 426 (1936).
- BUSSON u. OGATA: Zur Frage der menschlichen Idiosynkrasie und der tierischen Anaphylaxie. *Wien. klin. Wschr.* **1924 I**, 820; **1925 I**, 219.
- BUTT, E. M.: Experimentelle subakute Amyloidnephrose bei Kaninchen. *Arch. of Path.* **10** (1930).
- CHOI, C. Y.: The local anaphylactic reaction of liver tissue. *Trans. jap. path. Soc.* **20**, 578 578 (1937).
- DALE, H. H.: Einleitung zu „Gefäßerweiternde Stoffe der Gewebe“ von I. H. GADDUM. Leipzig: Georg Thieme 1936.
- and H. W. DUDLEY: The presence of histamine and acetylcholine in the spleen of the ox and the horse. *J. of Physiol.* **68**, 97 (1929).
- DAVIDOFF, B. C. SEEGAL and D. SEEGAL: Das Arthussche Phänomen. Lokale anaphylaktische Entzündung im Kaninchengehirn. *J. of exper. Med.* **55**, 163 (1932).
- DE BURGH DALY, I., S. PEAT and H. SCHILD: Release of histaminlike substance from lungs of guinea pigs during the anaphylaktie shock. *Quart. J. exper. Physiol.* **25**, 33 (1935).
- DIETRICH, A.: Thrombose, ihre Grundlage und ihre Bedeutung. Berlin: Julius Springer 1932.
- DOERR, R.: Die lokale Anaphylaxie als hyperergische Abwehrreaktion. *Z. Hyg.* **118**, 623 (1936).



- DOLD, H. u. A. RADOS: Über entzündungserregende Stoffe in art- und körpereigenem Serum und Gewebssaft. *Z. exper. Med.* **2** (1913).
- DOMAGK, G.: Untersuchungen über die Bedeutung des retikuloendothelialen Systems für die Vernichtung von Infektionserregern und für die Entstehung des Amyloids. *Virchows Arch.* **253**, 594. (1924).
- DRURY, D. R. and P. D. Mc.MASTER: Liver as source of fibrinogen. *J. of exper. Med.* **50**, 569 (1929).
- DSCHÜ-YÜ-BI: Über die durch Einspritzung nichtinfektiöser Flüssigkeiten hervorgerufenen Gelenkveränderungen. *Beitr. path. Anat.* **91**, 361 (1933).
- EPPINGER, H.: Zur Chemie der amyloiden Entartung. *Biochem. Z.* **127**, 107 (1922).
- u. R. LEUCHTENBERGER: Pathogenese der Lebercirrhose. *Z. exper. Med.* **85**, 581 (1932).
- Über Histaminwirkung. *Arch. f. exper. Path.* **167**, 52 (1932).
- FAHR, TH.: Beiträge zur Frage der experimentellen Glomerulonephritis. *Verh. dtsh. path. Ges.* **1935**, 179.
- Über experimentelle Glomerulonephritis. *Klin. Wschr.* **1936 I**, 505.
- FREENDERS, H. u. G. NEUMEYER: Experimentelle Untersuchungen über spezifische Cytolyse von Lunge und Leber beim Meerschweinchen. *Frankf. Z. Path.* **50**, 149 (1936).
- FELDBERG u. SCHILF: Histamin. Berlin: Julius Springer 1930.
- FISCHER, E. u. H. KAISERLING: Die experimentelle lymphogene allergisch-hyperergische Appendizitis. *Virchows Arch.* **297**, 146 (1937).
- FREUND, H.: Über Tyraminwirkung und Spätgift. *Arch. f. exper. Path.* **180**, 189 (1936).
- FRIEDBERGER, E.: Über das Anaphylatoxin und die Anaphylaxie erzeugende Wirkung von antikörperhaltigen Seris. *Med. Klin.* **1910 I**, 510.
- Die Anaphylaxie mit besonderer Berücksichtigung ihrer Bedeutung für Infektion und Immunität. *Dtsch. med. Wschr.* **1911 I**, 481.
- FRÖHLICH: Über lokale gewebliche Anaphylaxie. *Diss. Jena* 1914.
- GADDUM, H.: Gefäßerweiternde Stoffe der Gewebe. Leipzig: Georg Thieme 1936.
- GAZA, W. v.: Die Aktivierung des Mesenchyms. *Klin. Wschr.* **1925 I**, 745.
- GEISSENDÖRFER, H.: Über die Erzeugung geweblicher Überempfindlichkeit nach wiederholter Einspritzung arteigenen Blutes bei Meerschweinchen. *Virchows Arch.* **285**, 385 (1932).
- GERLACH, W.: Über Beziehungen der Entzündung zum anaphylaktischen Zustand. *Verh. dtsh. path. Ges.*, 19. Tagg Göttingen **1923**.
- Studien über hyperergische Entzündung. *Virchows Arch.* **247**, 294 (1923).
- Zur Frage mesenchymaler Reaktionen. *Krkh.forsch.* **4** (1926); **6** (1928).
- GOSCH, K.: Hyperergische Phänomene und Histamin. *Z. klin. Med.* **129** (1936).
- GRAFF, U.: Über fibrinoide Degeneration des Bindegewebes nach einmaliger Eiweißinjektion. *Virchows Arch.* **299**, 339 (1937).
- GRÄFF, S.: Rheumatismus und rheumatische Erkrankung. Berlin: Urban & Schwarzenberg 1936.
- GRÉGOIRE, CHARLES: Beitrag zur Frage der allergischen Veränderungen des lymphatischen bzw. lymphoiden Gewebes besonders in den Lymphknoten. *Krkh.forsch.* **9**, 97 (1932).
- HEINEMANN: Experimentelle Untersuchungen zur Frage der serösen Entzündung bei Ratten, Kaninchen und Katzen. *Beitr. path. Anat.* **98**, 545 (1937).
- HEINLEIN, H.: Der Sulfatschwefelgehalt amyloider Organe. *Arch. f. exper. Path.* **149**, 119 (1930).
- Retikuloendothel und Fibrinogenbildung. *Verh. dtsh. path. Ges.*, 27. Tagg **1934**.
- Das Verhalten der Bluteiweißkörper bei parenteraler Zufuhr von Eiweiß- und Nichteiweißkolloiden. *Arch. f. exper. Path.* **179**, 127 (1935).
- Chronische Histaminvergiftung und Entzündung. *Virchows Arch.* **296**, 448 (1935).
- Organveränderungen durch körpereigene kreislaufwirksame Substanzen. *Verh. dtsh. path. Ges.*, 29. Tagg **1936**.
- Organveränderungen bei parenteraler Zufuhr von Eiweiß- und Nichteiweißkolloiden. *Virchows Arch.* **299**, 667 (1937).
- Organveränderungen durch körpereigene kreislaufwirksame Substanzen. I. *Mitt. Histamin. Z. exper. Med.* **100**, 662 (1937).
- u. M. ANGERMANN: Morphologische und chemische Blutveränderungen bei Phosphorvergiftung. *Festschrift für M. B. SCHMIDT. Sonderband zu Zbl. Path.* **58**, 82 (1933).

- HEINLEIN u. H. W. MUSCHALLIK: Blut- und Organveränderungen durch parenterale Zufuhr von Eigenserum. *Klin. Wschr.* **1937 I**, 873.
- HEINSEN, H. A. u. H. WOLFF: Tyramin als blutdrucksteigernde Substanz beim blassen Hochdruck. *Klin. Wschr.* **1934 II**, 1688.
- HEMPRICH, R.: Zur Frage der experimentellen Glomerulonephritis. *Z. exper. Med.* **95**, 304 (1935).
- HEPLER, O. E. and I. P. SIMONDS: The production of allergic inflammation in the kidneys. *Amer. J. Path.* **5**, 473 (1929).
- HERXHEIMER, G.: Über die sog. hyaline Degeneration der Glomeruli der Niere. *Beitr. path. Anat.* **45**, 253 (1909).
- HERXHEIMER u. A. REINHART: Über lokale Amyloidosis (insbesondere die sog. Amyloidtumoren. *Berl. klin. Wschr.* **1913 II**, 1648.
- HERZOG, G.: Über die Bedeutung der Gefäßwandzellen in der Pathologie. *Klin. Wschr.* **1923 I**, 684.
- HOLZINGER, I.: Über das Mucoid (chromotrope Substanz der Aortenwand). *Beitr. path. Anat.* **94**, 227 (1934).
- HOMUTH, O.: Die Rolle der Körperflüssigkeiten bei der Vitalfärbung von Zellen und Fasern. Nach Untersuchungen mit Tusche. *Z. exper. Med.* **55**, 445 (1927).
- Die Rolle der normalen und der vermehrten Gewebsflüssigkeit bei der Trypanblaufärbung. *Z. exper. Med.* **62**, 494.
- Wirkungen des Trypanblaus auf die innervierte Strombahn. *Z. exper. Med.* **64**, 714 (1929).
- HUECK, W.: Morphologische Pathologie. Leipzig: Georg Thieme 1937.
- ISHIOKA, S.: Zur Histologie der anaphylaktischen Pneumonie. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **107**, 500 (1912).
- JAFFÉ, R. H.: Amyloidbildung bei Mäusen. *Arch. of Path. a. Labor. Med.* **2**, 149 (1926).
- JANCSO, N. VON: Pharmakologische Beeinflussung des Retikuloendothels, zugleich ein Beitrag zu den Beziehungen zwischen Blutgerinnung und Speicherung. *Klin. Wschr.* **1931 I**, 537.
- JELIN: Über pathologisch-anatomische und histologische Veränderungen in den inneren Organen, hervorgerufen durch parenterale Einverleibung von autogenem Eiweiß. *Virchows Arch.* **277**, 221 (1930).
- JUNGHANS, E.: Weitere Untersuchungen über die hyperergische Carditis und Arteriitis, insbesondere die Aortitis. *Beitr. path. Anat.* **92**, 467 (1933/34).
- JÜRGENS u. TRAUTWEIN: Über Fibrinopenie beim Erwachsenen, nebst Bemerkungen über die Herkunft des Fibrinogens. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **169** (1930).
- KAISERLING, H.: Untersuchungen zur Frage der Beziehungen des Nervensystems zur allergisch-hyperergischen Entzündung. *Virchows Arch.* **299**, 253 (1937).
- u. W. MATHIES: Die allergisch-hyperergische Gewebsreaktion der entnervten Niere. *Virchows Arch.* **295**, 458 (1935).
- u. W. OCHSE: Vergleichende Untersuchungen über die allergisch-hyperergische Reaktion des Magen-Darmtraktes. *Virchows Arch.* **298**, 177 (1937).
- KALLÓS, P. u. L. KALLÓS-DEFFNER: Die experimentellen Grundlagen der Erkennung und Behandlung allergischer Krankheiten. *Erg. Hyg.* **19**, 178 (1937).
- KALLÓS u. PAGEL: Experimentelle Beiträge zur Pathologie des Asthma bronchiale. *Acta med. scand. (Stockh.)* **91**, 292 (1937).
- KASHIWABARA, M.: Experimentelle Untersuchungen über Nephrotoxin. *Mitt. Path. (Sendai)* **8** (1933—1935).
- KETTNER, H. U.: Experimentelle Untersuchungen über den Nachweis spezifischer Blutcytotoxine. *Frankf. Z. Path.* **50**, 126 (1936).
- KLINGE, F.: Versuche über die Auslösbarkeit hyperergischer Entzündungserscheinungen. *Krkh.forsch.* **3**, 174 (1926).
- Über hyperergische (anaphylaktische) Entzündung. *Klin. Wschr.* **1927 II**, 2265.
- Untersuchungen über die Beeinflussbarkeit der lokalen Serumüberempfindlichkeit durch Eingriffe am aktiven Mesenchym. *Krkh.forsch.* **5**, 308 (1927).
- Die Merkmale der hyperergischen Entzündung. *Klin. Wschr.* **1927 I**, 143.
- Die Konstitution. Leipzig: Georg Thieme 1935. 3. ärztl. Fortbildungskurs Bad Salzflun.
- u. G. FRICKE: Experimentelle Untersuchungen über anaphylaktische Entzündung der Gelenke. *Krkh.forsch.* **9**, 81 (1932).

- KLINE, COHEN and RUDOLPH: Histologic changes in allergic and non allergic wheals. *J. Allergy* **3**, 6 (1932).
- KNEPPER, R.: Über die Lokalisierung der experimentellen allergischen Hyperergie. *Virchows Arch.* **296**, 364 (1936).
- KOTAKE, Y.: Über die Desaminierung der Aminosäuren und die wechselseitige Umwandlung der dabei entstandenen Produkte im tierischen Organismus. *Z. physiol. Chem.* **122**, 241 (1922).
- MOSAI u. MORI: Über das Verhalten der Aminosäuren in vitalgefärbten Tieren. *Z. physiol. Chem.* **122**, 211 (1922).
- KRAUSPE u. THEISS: Über experimentelle Lungenentzündung. *Beitr. path. Anat.* **91**, 276 (1933).
- KUCZYNSKI, M. H.: EDWIN GOLDMANN'S Untersuchungen über zelluläre Vorgänge im Gefolge des Verdauungsprozesses. *Virchows Arch.* **239**, 185 (1922).
- Neue Beiträge zur Lehre vom Amyloid. *Klin. Wschr.* **1923 I**, 727.
- Weitere Beiträge zur Lehre vom Amyloid. **3. Mitt.** Über die Rückbildung des Amyloids. *Klin. Wschr.* **1923 II**, 2193.
- KUCZYNSKI u. SCHWARZ: Experimentelle Untersuchungen über gewebliche Konstitution und Leistung. *Krkh.forsch.* **11**, 116 (1926).
- KUSAMA, SH.: Über Aufbau und Entstehung der toxischen Thrombose und deren Bedeutung. *Beitr. path. Anat.* **55**, 459 (1913).
- LASOWSKY, I. M. u. KOGAN: Die Beteiligung des Nervensystems an allergischen Prozessen. Morphologische Veränderungen der Nervenfasern bei norm- und hyperergischer Entzündung der Skelettmuskulatur. *Virchows Arch.* **292**, 428 (1934).
- D. N. WYROPAJEW u. M. N. JURMANN: Der Verlauf der hyperergischen Entzündung in den Geweben bei kurzfristiger Reizung des Nerven. *Virchows Arch.* **295**, 334 (1935).
- LESZLER u. PAULICZYK: Untersuchungen über die Rolle des retikulo-endothelialen Systems in der Fibrinogenbildung. *Z. exper. Med.* **91**, 86 (1933).
- LETTERER, E.: Ein Beitrag zur experimentellen Amyloidforschung. *Verh. dtsch. path. Ges.* **1925**.
- Studien über Art und Entstehen des Amyloids. *Beitr. path. Anat.* **75** (1926).
- Versuche über Umstimmung der Gewebsreaktion nach wiederholter Injektion von art-eigenem Eiweiß. *Verh. dtsch. path. Ges.* **1931**.
- Experimentelle Beobachtungen über allergische Reaktionen am lebenden Glomerulus des Frosches und ihre Beziehungen zur akuten Glomerulonephritis. *Zbl. Path.* **58**, Sonderband (1933).
- Neue Untersuchungen über die Entstehung des Amyloids. *Virchows Arch.* **293**, 34 (1934).
- LEUPOLD, E.: Untersuchungen über die Mikrochemie und Genese des Amyloids. *Beitr. path. Anat.* **64**, 347 (1918).
- Amyloid und Hyalin. *Erg. Path.* **21**, 1 (1925).
- Organabbau und seine organspezifische Wirkung. *Z. exper. Med.* **95**, 235 (1935).
- LEWIN: Zur Zytologie der hyperergischen Entzündung. *Beitr. path. Anat.* **99**, 261 (1937).
- LEWIS, TH.: The blood vessels of the human skin and their responses. London 1927.
- LISSAK, K. u. F. WENT: Cholinempfindlichkeit des sensibilisierten Meerschweinchenherzens. *Arch. f. exper. Path.* **180**, 466 (1936).
- LONG, E. R. and L. L. FINNER: Experimental Glomerulonephritis produced by intrarenal tuberculin reactions. *Amer. J. Path.* **4**, 571 (1928).
- and Mc. H. SEYFARTH: The testicle as an indicator of allergie in the hypersensitiveness of infection and anaphylaxis. *Amer. Rev. Tbc.* **9**, 254 (1924).
- LONGCOPE, W. T.: The production of experimental Nephritis by repeated proteidintoxication. *J. of exper. Med.* **18**, 678 (1913).
- LÖSCHKE, H.: Vorstellungen über das Wesen von Amyloid und Hyalin auf Grund von serologischen Untersuchungen. *Beitr. path. Anat.* **77**, 231 (1927).
- LÖSCHKE u. LEHMANN-FACINUS: Untersuchungen über Wesen und Grundlagen des ABDERHALDEN-Prinzips und die Möglichkeit seines Nachweises durch eine Präzipitinreaktion. *Klin. Wschr.* **1926 II**, 1924.
- LUBARSCH, O.: Über spontane Amyloiderkrankung bei krebs- und sarkomkranken weißen Mäusen. *Zbl. Path.* **21**, 97 (1910).

- MANN, F. C. u. TH. B. MAGATH: Die Wirkungen der totalen Leberextirpation. *Erg. Physiol.* **23**, 212 (1924).
- MARCHANT, F.: Ein neuer Fall von Asthma bronchiale mit anatomischer Untersuchung. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **127**, 184 (1918).
- Die Störungen der Wärmeregulation und das Fieber. Die örtlichen reaktiven Vorgänge (Lehre von der Entzündung). *Handbuch der allgemeinen Pathologie*, Bd. 4,1. Leipzig: S. Hirzel 1924.
- MASUGI, M.: Über das Wesen der spezifischen Veränderungen der Niere und der Leber durch das Nephrotoxin bzw. Hepatotoxin. *Beitr. path. Anat.* **91**, 82 (1933).
- Über die experimentelle Glomerulonephritis durch das spezifische Antinierenserum. *Beitr. path. Anat.* **92**, 429 (1933/34).
- Y. SATO: Über die allergische Gewebsreaktion der Niere. *Virchows Arch.* **293**, 615 (1934).
- SATO u. TODO: Über Veränderungen des Herzens durch das spezifische Antihirzserum. Experimentelle Untersuchungen über die allergischen Gewebsschäden des Herzens. *Trans. jap. path. Soc.* **25**, 211 (1935).
- MAYEDA, M.: Über das Amyloidprotein. *Z. physiol. Chem.* **58**, 469 (1908/09).
- METZ, W.: Die geweblichen Reaktionserscheinungen an der Gefäßwand bei hyperergischen Zuständen und deren Beziehungen zur Periarteriitis nodosa. *Beitr. path. Anat.* **88**, 17 (1932).
- MIGOUNOW: Über das Phänomen der intravaskulären hyperergischen Reaktion. *Acta rheumatol.* **6**, Nr 23 (1934).
- MILBRADT: Zum Verhalten der Leber und des nicht koagulablen Stickstoffs bei erhöhtem Eiweißzerfall. *Z. exper. Med.* **95** (1936).
- MOON, V. H.: Über den Mechanismus der akuten Entzündung. *Virchows Arch.* **294**, 465 (1935).
- M. M. LIEBER and P. J. KENNEDY: Histamine and leucocytosis. *Arch. of Path.* **20**, 209 (1935).
- MORAWITZ u. REHN: Zur Kenntnis der Entstehung des Fibrinogens. *Arch. f. exper. Path.* **58** (1907).
- MURASAWA, S.: Weitere Untersuchungen über die Morphologie der Serumallergie. *Trans. jap. path. Soc.* **25**, 206 (1935).
- MURATA u. JOSHIKAWA: Experimentelle Erzeugung von Amyloidose durch orale und parenterale Verabreichung der Kieselsäure und eine ihrer Verbindungen. *Virchows Arch.* **264**, 587 (1927).
- NATHAN u. GRUNDMANN: Experimentell erzeugte Überempfindlichkeit der menschlichen Haut gegenüber arteigenem Serum. *Klin. Wschr.* **1931 II**, 2169.
- NEUBAUER, O.: Intermediärer Eiweißstoffwechsel. *Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie*, Bd. 5. Berlin: Julius Springer 1928.
- OHM, W.: Studien über die kapilläre Fibrinthrombose bei einmalig mit *Bact. coli commune* intravenös infizierten Kaninchen. *Beitr. path. Anat.* **96**, 491 (1935/36).
- OKUNEFF, N. F.: Studien über parenterale Resorption, über die Resorption des Farbstoffes Trypanblau aus dem subkutanen Bindegewebe. *Biochem. Z.* **226**, 147 (1930).
- Zur Frage der Resorption am Entzündungsort. *Zbl. Path.* **49**, 323 (1930).
- PAGEL, W.: Retikuloendothel-Amyloid-Tuberkulose. *Zbl. Tbk.forsch.* **29**, 257 (1928).
- PENTIMALLI, F.: Über chronische Proteinvergiftung und die durch sie bewirkten Veränderungen der Organe. (Experimentelle Untersuchungen.) *Virchows Arch.* **275**, 193 (1929).
- PFEIFFER, H.: Beobachtungen über Eiweißzerfallstoxikose. *Wien. klin. Wschr.* **1921 I**, 69.
- Die allgemeine und experimentelle Pathologie als Gegenstand der Lehre und des Forschens *Wien. klin. Wschr.* **1921 I**, 363.
- PIRQUET, Cl. v.: Allergie. Berlin: August Hirschwald 1910.
- RANVIER, L.: Les éléments et les tissus du système conjonctif. *J. de Micrograph.* 1888 bis 1891.
- RAUBITSCHKE, H.: Zur Kenntnis des Amyloids. *Verh. dtsch. path. Ges.*, 14. Tagg **1910**, 273.
- RINTELEN, W.: Über die experimentelle allergisch-hyperergische Arteriitis. *Virchows Arch.* **299**, 628 (1937).
- RITTER, A.: Über die Bedeutung des Endothels für die Entstehung der Venenthrombose. Jena: Gustav Fischer 1926.
- Endothel und Thrombenbildung. *Dtsch. med. Wschr.* **1928 II**.

- RÖSSLE, R.: Über die Merkmale der Entzündung im allergischen Organismus. Verh. dtsh. path. Ges., 17. Tagg 1914, 280.
- Referat über Entzündung. Verh. dtsh. path. Ges., 19. Tagg 1923, 18.
- Die geweblichen Äußerungen der Allergie. Wien. klin. Wschr. 1932 I, 609.
- Allergie und Pathergie. Klin. Wschr. 1933 I, 574.
- Zum Formenkreis der rheumatischen Gefäßveränderungen mit besonderer Berücksichtigung der rheumatischen Gefäßentzündungen. Virchows Arch. 288, 780 (1933).
- Die nosologische Stellung des Rheumatismus. Klin. Wschr. 1936 I, 809.
- Zur Kritik der allergischen Entzündung. Bemerkungen zur Arbeit von U. GRAFF. Virchows Arch. 299, 359 (1937).
- ROULET, F.: Über die granulomartige allergische Entzündung. Verh. dtsh. path. Ges., 26. Tagg 1931, 189.
- RÜHL, A.: Über Herzinsuffizienz durch Histamin. Arch. f. exper. Path. 145, 255 (1929).
- SCHILDER, P.: Über einige weniger bekannte Lokalisationen der amyloiden Degeneration. Beitr. path. Anat. 46, 602 (1909).
- SCHILLING, V.: Physiologie der blutbildenden Organe. BETHE BERGMANN'S Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie, Bd. 6, 2. Berlin: Julius Springer 1928.
- SCHMIEDEBERG, O.: Über die stickstoffhaltigen Kohlehydratverbindungen der Eiweißstoffe. Arch. f. exper. Path. 87, 1 (1920).
- SCHMIDT, M. B.: Referat über Amyloid. Verh. dtsh. path. Ges., 7. Tagg 1904, 2.
- SCHMITT, H.: Experimentelle Untersuchungen zur Pathogenese der rheumatischen Atherosklerose. Virchows Arch. 296, 602 (1936).
- SCHLECHT u. SCHWENKER: Über die Beziehungen der Eosinophilie zur Anaphylaxie. Dtsch. Arch. klin. Med. 108, 405 (1912).
- SCHOLER, H.: Vergleichende Untersuchungen über die lokale Anaphylaxie verschiedener Organe. Z. Immun.forsch. 79, 99 (1933).
- SCHULEMANN, W.: Die vitale Färbung mit sauren Farbstoffen. Biochem. Z. 80 (1917).
- SCHULZ, A.: Pathologie der Blutgefäße. Erg. Path. 22, 1 (1927).
- SCHÜRMAN, P.: Diskussionsbemerkung zu dem Vortrag von KLINGE. Berl. med. Ges., 13. Mai 1936. Ref. Dtsch. med. Wschr. 1936 II, 1114.
- SEEGAL, D. B. C. SEEGAL and JOST: Das ARTHUSSCHE Phänomen. Lokale anaphylaktische Entzündung im Perikardium, Herz und Aorta des Kaninchens. J. of exper. Med. 55, 155 (1932).
- SEIFFERT, M.: Zur Anatomie und Pathogenese des Serumexanthems. Verh. dtsh. path. Ges., 3. Tagg 1900, 19.
- SHAPIRO and IVY: Gastric ulcer. IV. Exper. productions of gastric ulcer by local anaphylaxis. Arch. int. Med. 38, 237 (1926).
- SIEGMUND, H.: Speicherung durch Retikuloendothelien, celluläre Reaktion und Immunität. Klin. Wschr. 1922 II, 2566.
- Reizkörpertherapie und aktives mesenchymatisches Gewebe. Münch. med. Wschr. 1923 I, 5.
- Untersuchungen über Immunität und Entzündung. Verh. dtsh. path. Ges. 19. Tagg 1923.
- Über einige Reaktionen der Gefäßwände und des Endokards bei experimentellen und menschlichen Allgemeininfektionen. Verh. dtsh. path. Ges., 20. Tagg Würzburg 1925.
- Retikuloendothel und aktives Mesenchym. Beih. zu Med. Klin. 1927 I.
- SMETANA, H.: Relation of the reticulo-endothel system into the formation of amyloid. Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. 24, 187 (1926).
- SSOLOWJEW, A. u. M. B. ARIEL: Experimentelle Untersuchungen über die hyperergische Hirnhautentzündung. Virchows Arch. 295, 201 (1935).
- STANDENATH, F.: Das Bindegewebe. Seine Entwicklung, sein Bau und seine Bedeutung für Physiologie und Pathologie. Erg. Path. 22, 2 (1928).
- STARLINGER, W.: Physiologisch-chemischer Zustand der zirkulierenden Eiweißkörper. Zbl. inn. Med. 1927, Nr 77.
- STÜBEL, H.: Über die Wirkung des Adrenalins auf das in der Leber gespeicherte Eiweiß. Pflügers Arch. 185, 74 (1920).
- TEZNER u. REITER: Überempfindlichkeitserscheinungen nach Injektion arteigenen Serums. Z. exper. Med. 72, 666 (1930).

- TSAI TUNG WU: Über Fibrinoidbildung der Haut nach unspezifischer Gewebsschädigung bei der Ratte. *Virchows Arch.* **300**, 373 (1937).
- TSUJI, S.: Ein Beitrag zur Frage der immun-cytotoxischen Glomerulonephritis. *Beitr. path. Anat.* **98**, 425 (1936/37).
- VAUBEL, E.: Die Eiweißüberempfindlichkeit (Gewebshyperergie) des Bindegewebes. *Beitr. path. Anat.* **89**, 374 (1932).
- VOLLAND, W.: Zur Kenntnis der atypischen und lokalen Amyloidose. *Virchows Arch.* **298**, 660 (1937).
- WEICHHARDT, W.: Die Grundlagen der unspezifischen Therapie. Berlin: Julius Springer 1936. Dort weitere Literaturangaben.
- WEISS, A.: Weitere Beiträge zur Frage der experimentellen Glomerulonephritis. *Beitr. path. Anat.* **96**, 111 (1935).
- WENT, S. u. K. LISSAK: Histamin- und Proteinwirkung am normalen und sensibilisierten Meerschweinchenherz. *Arch. f. exper. Path.* **179**, 609 (1935).
- WHIPPLE, G. H. and S. H. HURWITZ: Studies on the blood proteins. II. The albumin-globulin ratio in experimental intoxication and infection. *J. of exper. Med.* **25**, 231 (1917).
- WOLF, H. u. H. A. HEINSEN: Tyramin und Nierendurchblutung. *Arch. f. exper. Path.* **179**, 15 (1936).
- WÜNSCHE, G.: Experimentelle Untersuchungen über spezifische Muskelcytotoxine. *Frankf. Z. Path.* **50**, 139 (1936).
- WYROPAJEW, D. N.: Der Verlauf der hyperergischen Entzündung im denervierten Gewebe. *Virchows Arch.* **295**, 65 (1935).
- YASUKAWA, YA.: Experimentelle Beiträge zum Abkühlungsreumatismus. *Beitr. path. Anat.* **94**, 543 (1934/35).
- ZENKER, R.: Über intravaskuläre Fibringerinnung bei der Thrombose. *Beitr. path. Anat.* **17**, 448 (1895).
- ZIPF, K.: Über die physiologische und pharmakologische Bedeutung kreislaufwirksamer, intermediärer Stoffwechselprodukte. *Klin. Wschr.* **1931 II**, 1521.
- ZIPF u. HÜLSMEYER: Histaminähnliche Stoffe und Spätgift im Blut. *Arch. f. exper. Path.* **173**, 1 (1933).

# IV. Körper eigene Wirkstoffe<sup>1</sup>. (Histamin und Acetylcholin.)

Von

K. ZIPF-Königsberg i. Pr.

## Inhalt.

	Seite
1. Histamin . . . . .	349
2. Acetylcholin . . . . .	359
Literatur. . . . .	371

Körper eigene Wirkstoffe sind im Organismus entstehende chemische Substanzen von meist starker pharmakologischer Wirksamkeit, welche nach der herrschenden Anschauung die physiologische Organtätigkeit regeln oder stören können. Als Hormone im engeren Sinne werden sie in besonders differenzierten Organen, den inneren Drüsen, gebildet; als „Gewebswirkstoffe“ kommen sie in zahlreichen Geweben und Gewebssäften vor. Die meisten echten Hormone wirken funktionsspezifisch. Einige von ihnen und die „Gewebswirkstoffe“ beeinflussen mehr die allgemeinen Funktionen des Kreislaufes, der Drüsen und der glatten und quergestreiften Muskulatur. Vor allem sollen lokale Gewebsvorgänge durch Gewebswirkstoffe beeinflußt werden. Aber auch Fernwirkungen scheinen unter besonderen Bedingungen aufzutreten. Ihre Wirkung ist entweder eine direkte oder steht in enger Wechselwirkung mit der Tätigkeit des Nervensystems, vor allem der vegetativen Nerven. Die physiologische und pathologische Bedeutung ist nur für wenige „Gewebswirkstoffe“ einigermaßen sichergestellt. Zu ihnen gehören Histamin und Acetylcholin.

### 1. Histamin.

Die Vermutung, daß Histamin zu den körpereigenen Wirkstoffen mit regulatorischer Bedeutung gehört, geht zurück auf die Feststellung, daß seine pharmakologischen Wirkungen im Tierversuch weitgehend dem anaphylaktischen Symptomenkomplex gleichen (DALE und LAIDLAW, BARGER und DALE, DALE, FELDBERG und SCHILF). Bei beiden kommen vier Grundwirkungen vor: 1. Erweiterung der Capillaren mit Steigerung der Capillardurchlässigkeit, 2. Kontraktion der glatten Muskulatur, 3. Steigerung fast aller sekretorischen Funktionen und 4. Lähmung des Zentralnervensystems. In völliger Übereinstimmung mit dem anaphylaktischen Shock tritt der Histaminshock je nach der Tierart als bronchiale, pulmonale oder capillare Reaktionsform auf.

Nach ersterer reagiert das *Meerschweinchen*, bei dem der Bronchialkrampf mit seinen Folgen im Vordergrund steht.

Bei *Kaninchen* beobachtet man den pulmonalen Typus mit starker Verengerung der Lungengefäße und Versagen des rechten Herzens.

<sup>1</sup> Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Königsberg i. Pr.

Für *Katzen* und *Hunde* ist im allgemeinen die Erweiterung und Schädigung der Capillargefäße charakteristisch. Durch starke Abnahme der zirkulierenden Blutmenge infolge Abflusses in die erweiterten Capillaren und Plasmaaustritt durch die durchlässig gewordenen Capillaren kommt es nach großen Histamingaben zu schwerem Kreislaufkollaps. Bei der Katze ist, ähnlich wie beim Kaninchen, eine starke Verengung der Lungengefäße und beim Hunde eine Abflußsperre in den Lebervenen wesentlich beteiligt.

*Affen* reagieren auf Histamin mit Lungenblähung, diastolischem Herzstillstand und zentraler Lähmung.

Beim *Menschen* rötet sich die Haut im Gesicht und am Hals, steigt die Hauttemperatur an und nimmt die Tränen-, Speichel- und Magensekretion zu. Stärkere Vergiftung führt zu Erbrechen, Benommenheit, Bewußtlosigkeit und Sehstörung. Auf die Beteiligung der Lungen weisen inspiratorische Dyspnoe und Atemstillstand hin. Der Blutdruck, vor allem der diastolische, sinkt ab, der Puls ist beschleunigt. Als subjektive Klagen werden unter anderem angegeben Hitzegefühl, Blutandrang zum Kopf, Hautspannung im Gesicht und am Hals, Unbehagen, Schwindelgefühl, Kopfschmerzen, Herzklopfen und asthmatische Beschwerden.

Es lag deshalb nahe, den anaphylaktischen Shock und andere ähnliche Erscheinungen mit der Histaminwirkung in Beziehung zu bringen (BIEDL und KRAUS, ARONSON, HARE, LEWIS, MANWARING und Mitarbeiter, SIMMONDS und BRANDES, DALE). In gleicher Richtung wiesen Untersuchungen von LEWIS und Mitarbeitern, welche zeigten, daß die menschliche Haut auf intracutane Histamininjektion und auf leichte Reizung oder Verletzung in gleicher und typischer Weise mit der sog. „dreifachen Reaktion“ antwortet.

Die „dreifache Reaktion“ ist gekennzeichnet durch 1. lokale Rötung infolge direkter Gefäßerweiterung, 2. scharlachroten Hof infolge Erweiterung der Arteriolen über einen Axonreflex und 3. blasse Quaddel oder lokales Ödem an Stelle der ursprünglichen lokalen Rötung infolge Plasmaaustritts aus den durchlässig gewordenen Capillaren.

Für die „dreifache Reaktion“ der Haut nach Reizung und Verletzung nahm LEWIS deshalb die Entstehung von Histamin oder einer histaminähnlichen Substanz an.

Alle diese Annahmen blieben solange spekulativ, bis es gelang, aus nahezu sämtlichen tierischen Organen histaminähnliche Stoffe zu extrahieren und pharmakologisch und chemisch zu identifizieren (FELDBERG und SCHILF, GADDUM).

Die Mehrzahl der älteren aber auch der neueren pharmakologischen Versuche ist als Beweismaterial deshalb völlig wertlos, weil die nicht immer leichte Abgrenzung gegenüber anderen körpereigenen Wirkstoffen — Cholinester, adenosinartige Stoffe, unbekannte ähnlich wirkende Stoffe — entweder gar nicht oder nur teilweise durchgeführt wurde.

Der eindeutige chemische Nachweis von Histamin in alkoholischen Organextrakten ist von DALE und seinen Mitarbeitern (BEST, DALE, DUDLEY und THORPE) erbracht worden.

Seitdem wird Histamin als natürlicher Bestandteil des Gewebes angesehen.

Über die Herkunft des freien Histamins in Gewebsextrakten bestehen vorläufig nur Vermutungen. Als in der Natur vorkommende Substanz wurde Histamin bereits im Jahre 1910 bei der Eiweißfäulnis (ACKERMANN) und in Mutterkornextrakten (ACKERMANN und KUTSCHER, BARGER und DALE) nachgewiesen. Es entsteht durch Decarboxylierung von Histidin infolge Tätigkeit von Bakterien und wahrscheinlich auch höheren Pilzen. Die intravitale Bildung aus Histidin oder Carnosin ( $\beta$ -Alanylhistidin) durch primäre Decarboxylierung war deshalb eine naheliegende Annahme. Allerdings werden Aminosäuren normalerweise desamidiert und dann erst durch Abspaltung von  $\text{CO}_2$  abgebaut. Die primäre Decarboxylierung des Histidins unter Bildung des hochwirksamen



Histamins würde einen außerordentlichen Vorgang darstellen und das Vorkommen einer Histidindecarboxylase im Organismus voraussetzen.

Der bisher fehlende Nachweis des Fermentes ist neuerdings verschiedentlich versucht worden. BLOCH und PRINÖSCH fanden, daß die Injektion von Histidin — 100 mg l-Histidinmonochlorhydrat pro 100 g Körpergewicht — beim Meerschweinchen den Histamingehalt der Lunge von 0,015—0,025 mg auf 0,030—0,045 mg pro Gramm Lunge vermehrt. Die Befunde sind so gedeutet worden, daß Histidin durch intravitale Decarboxylierung in Histamin umgewandelt und in der Lunge gespeichert wurde. Leider genügen Extraktionsverfahren und pharmakologische Methodik nicht für den exakten Histaminnachweis. Außerdem sind die Befunde auch in anderer Weise erklärbar.

Für das überlebende Nierengewebe haben WERLE und HERRMANN nachzuweisen versucht, daß Histidin zu Histamin decarboxyliert wird. Beim Schütteln von Kaninchennierenschnitten in histidinhaltiger Tyrodelösung entsteht eine Substanz, welche in ihrer biologischen Wirkung mit Histamin übereinstimmt und durch ein Histaminasepräparat aus Hundenierye inaktiviert wird. Die Fähigkeit der Histaminbildung ist nicht an die Struktur der lebenden Zelle gebunden. Auszüge aus frischer Niere mit Tyrodelösung, Wasser und Glycerin behalten mehrere Tage ohne wesentlichen Verlust ihre Wirkung und sind auch nach 48stündiger Dialyse gegen fließendes Wasser noch wirksam. Das histidinspaltende Prinzip ist durch Halbsättigung mit Ammonsulfat fällbar und anreicherbar, wird aber durch Alkohol und Aceton zerstört. Das Wirkungsoptimum liegt bei  $p_H$  8,6—9 und bei 37,5° C. In Luft, Sauerstoff- und Stickstoffatmosphäre ist die Histaminbildung etwa gleich stark. Kupfer und Eisenionen hemmen die Histaminbildung, ebenso Blausäure, obwohl letztere das histaminspaltende Ferment, die Histaminase, lähmt. Nur aus l-Histidin wird Histamin gebildet. Von anderen Kaninchenorganen zeigt die Leber geringe Histaminbildung, während Milz, Lunge, Pankreas und Netzhaut nach orientierenden Versuchen kein Histamin bilden. Milzschnitte liefern auch ohne Histidinzusatz eine beträchtliche Histaminmenge. Die Hundenierye und Nierenextrakte von Rindern, Schafen, Ratten, Schweinen und Katzen bilden nach Histidinzusatz kein Histamin. Dagegen ist mit Meerschweincheniere die Histaminausbeute größer als mit Kaninchenierye. Auch mit Leber und Pankreas des Meerschweinchens kann aus Histidin Histamin entstehen. Die gefundenen Unterschiede hängen vielleicht ab von dem verschiedenen Histaminasegehalt. Hundenierye ist reich an Histaminase, während Meerschweinchen- und Kaninchenierye nur geringe Mengen enthalten.

Zu etwas anderen Ergebnissen gelangten ZIFF und GEBAUER. In Versuchen mit Nierenbrei, grob zerkleinerter Niere und Nierenschnitten von Kaninchen konnte keine Histaminbildung aus zugesetztem l-Histidin festgestellt werden.

Schließlich haben HOLTZ und HEISE darüber berichtet, daß Organschnitte, Organbrei und Organextrakte aus Leber- und Nierengewebe von Kaninchen, Meerschweinchen und Ratten, aber nicht aus Leber und Niere von Katze und Hund und aus anderen Organen bei Sauerstoffmangel oder Sauerstoffabwesenheit aus zugesetztem l-Histidinmonochlorhydrat Histamin bilden. Bei 12—24stündiger Einwirkung wurden von 1—2 g Nierengewebe etwa 200  $\gamma$  Histamin gebildet oder 0,4% des zugesetzten Histidins umgesetzt. In Extrakten aus Katzenleber und Katzensnierye entstand nur bei vollkommenem Sauerstoffausschluß Histamin. Der Vorzug soll eine fermentativer sein, der nicht an die intakte Zellstruktur gebunden ist. Das unterschiedliche Verhalten verschiedener Organe und Tierarten wird im wesentlichen auf den verschiedenen Histaminasegehalt zurückgeführt. Diese Ergebnisse bestätigen zunächst die Befunde von ZIFF und GEBAUER, daß die Kaninchenierye bei Sauerstoffgegenwart kein Histamin aus l-Histidin bildet. Sie stehen damit und mit der Feststellung, daß Histamin nur bei Fehlen von Sauerstoff entsteht, aber auch in anderen Punkten in vorläufig noch ungeklärtem Widerspruch zu den Befunden von WERLE und HERRMANN.

Nach den vorliegenden widerspruchsvollen und zum Teil methodisch nicht genügenden experimentellen Untersuchungen kann der Nachweis einer Histidindecarboxylase im lebenden Gewebe noch nicht als erbracht gelten.

Zur prinzipiellen Frage des Vorkommens tierischer Decarboxylasen mag erwähnt sein, daß nach HEINSEN, entgegen seinen früheren Ergebnissen (HEINSEN und WOLF, WOLF und HEINSEN), Nierengewebe von Rind, Hund, Meerschweinchen und Kaninchen, ferner Leber, Lunge, Milz und Muskulatur keine Tyrosindecarboxylase enthalten. Dagegen konnte im Rinderpankreas eine Tyrosindecarboxylase, aber keine Decarboxylase gegen Phenyl-

alanin, *Histidin* und Tryptophan nachgewiesen werden. Demgegenüber sollen Meerschweinchen- und Kaninchennierenextrakte nach WERLE und MENNICKEN sowohl Tyrosin als auch Tryptophan decarboxylieren können. Nierenextrakte von Hunden, Rindern, Ziegen, Schweinen und Affen und Auszüge aus Leber, Milz, Lunge und Pankreas haben diese Wirkung nicht. Das Vorkommen in gleichen Organen, bei gleichen Tierarten und die Hemmung durch Blausäure lassen es möglich erscheinen, daß Histidin-, Tyrosin- und Tryptophan-decarboxylase identisch sind.

Neuerdings ist noch auf einen anderen Weg der Histaminbildung hingewiesen worden (HOLTZ, HOLTZ und HEISE). In vitro wird unter Einwirkung von Ascorbinsäure, Glutathion, Cystin oder Thioglykolsäure bei gleichzeitiger Anwesenheit von Sauerstoff Histidin zum Teil in Histamin umgewandelt. Die Reaktion ist optisch spezifisch; denn aus d-Histidin wird mehr Histamin gebildet als aus l-Histidin. Aus einem anderen Teil des Histidins wird gleichzeitig Ammoniak abgespalten. Für die Histaminentstehung aus Histidin scheint die Anwesenheit stark negativer Redoxsysteme eine besondere Rolle zu spielen. Welche Bedeutung diesen Reaktionen zukommt, bedarf noch weiterer Klärung. Da Ascorbinsäure, Sulfhydrilkörper und wahrscheinlich auch andere stark negative Redoxsysteme in Gewebsauszügen vorkommen können, ist bei der üblichen Extrakterstellung ohne Sauerstoffausschluß mit der Möglichkeit einer künstlichen Histaminbildung zu rechnen.

Die Frage, ob das in Gewebsextrakten gefundene Histamin nicht ein Kunstprodukt ist, ist häufig erörtert worden.

Werden lebensfrische Hypophysen in der Weise zu Extrakten verarbeitet, daß sie bereits wenige Minuten nach dem Tode des Tieres in kaltes Aceton gebracht werden, so läßt sich kein frisches Histamin darin nachweisen (HOGBEN, SCHLAPP und MACDONALD), während gewöhnliche Hypophysenextrakte Histamin enthalten (HOGBEN, ROCA, HOGBEN und SCHLAPP, SHARPEY-SCHÄFER und MACDONALD). Zu ähnlichen Ergebnissen führten eigene Versuche (ZIPF und HÜLSMEIER, ZIPF). In mehreren hundert Extrakten aus lebensfrischem Blut und Organen von Kaninchen, Katzen und Hunden konnten bei Extraktion mit Trichloressigsäure oder Alkohol keine wirksamen Histaminmengen aufgefunden werden. Auch andere Untersucher fanden in lebensfrischem normalem Blut kein Histamin (HANKE und KÖSSLER, GUTTENTAG, MACGREGOR und THORPE, JÜRGENSOHN).

Von anderer Seite (BARSOUM und GADDUM; ANREP und BARSOUM; BARSOUM und TALAAT; MARCOU und GINGOLD; MARCOU und ATANASIU-VERGU; PARHON und GINGOLD; MARCOU, COMSA und CHIRICEANU; BARSOUM und SMIRK) wurde in Trichloressigsäureextrakten nach Säurehydrolyse im Blut verschiedener Tiere und des Menschen zum Teil sehr erhebliche Histaminmengen nachgewiesen. Unter Verwendung derselben Methode gelang GEBAUER und ZIPF zwar ebenfalls der Nachweis von geringen Histaminmengen im Blut, Muskulatur und Lunge von Kaninchen. Wurden jedoch wäßrige l-Histidinlösungen ebenso verarbeitet, so konnte ein histaminähnlicher Stoff nachgewiesen werden, welcher den atropinisierten Meerschweinchendarm erregte und den Blutdruck der Katze nach Atropinvorbehandlung senkte. Gegen alle mit Salzsäure und höherer Temperatur verbundenen Reinigungsverfahren können deshalb gewisse Bedenken nicht unterdrückt werden.

Auch bei der Histaminarstellung aus größeren Gewebsmengen nach dem Verfahren von DALE und Mitarbeitern (BEST, DALE, DUDLEY und THORPE) ist an eine künstliche Entstehung gedacht worden. Nach SCHMIDT besteht selbst bei Vermeidung von Bakterientätigkeit und Autolyse die Möglichkeit, „daß Histamin erst nachträglich durch die eingreifenden Reinigungsverfahren gebildet oder aus einer unwirksamen Vorstufe freigesetzt wird.“

Trotz mancher Bedenken und Einwände kann der Histamingehalt der Gewebsextrakte — vor allem bei Berücksichtigung aller anderen Momente — als Kunstprodukt nicht in befriedigender Weise erklärt werden.

Im menschlichen und tierischen Darminhalt sind zahlreiche Erreger gefunden worden, welche aus Histidin Histamin bilden (FELDBERG und SCHILF). Sowohl in normalem als auch in pathologischem Darminhalt ist Histamin wiederholt

nachgewiesen und auch mit gewissen Darmerkrankungen (Ileus) in Zusammenhang gebracht worden (FELDBERG und SCHILF). FLURY mißt dem Histamin in dieser Richtung ebenfalls eine wichtige, wenn auch nicht ausschließliche Bedeutung bei. Da im Darm gebildetes Histamin leicht resorbiert wird, so kommt es zweifellos auch als Quelle für das im Organismus gefundenen Histamin in Frage. Es erscheint durchaus möglich, daß aus dem Darm dauernd kleine unwirksame Histaminmengen ins Blut gelangen und in verschiedenen Organen gespeichert werden. Auch die oben erwähnten Befunde von BLOCH und PINÖSCH über die Zunahme des Histamingehaltes der Lungen nach parenteraler Histidin-zufuhr können durch enterale Histaminbildung erklärt werden. Nach subcutaner Histidininjektion wird innerhalb der eingehaltenen Versuchszeit von 5 Stunden ein Teil des Histidins in den Magen- und Darmkanal ausgeschieden und durch bakterielle Tätigkeit in Histamin umgewandelt. Dieses kann, durch Resorption in die Lungen gelangen, dort in einer bisher noch unbekanntem Form gespeichert worden sein.

Im Organismus wird Histamin rasch zerstört (DALE und LAIDLAW, OEHME, GUGGENHEIMER und LÖFFLER). Die Zerstörung geschieht durch ein aus Ochsenmilch leicht darstellbares Ferment, die Histaminase (BEST und MCHENRY, MACGREGOR und PEAT). Dieses Ferment kommt vor in der Niere, in den Wandungen des Dick- und Dünndarmes, im Blut, in den Muskeln, in Milz, Lungen, Nebennieren und Blase, ebenso in der Leber. Es ist bisher nicht nachgewiesen im Herzmuskel, in der Haut und in der Magenwand. Besonders reich an Histaminase ist das Lungengewebe von Hühnern (MORI).

Im Durchströmungsversuch zeigen die einzelnen Organe verschiedenes Spaltungsvermögen für Histamin. Im Herzlungenpräparat wurden 20—30 mg zugesetztes Histamin innerhalb von 3 Stunden kaum inaktiviert (STEGGERDA, ESSEX und MANN). Auch die in das Herzlungenpräparat eingeschalteten Hinterextremitäten zerstörten Histamin nur wenig. Dies mag darauf beruhen, daß das Herz und der ruhende Muskel gleichzeitig Histamin an das durchströmende Blut abgeben (ANREP, ANREP, BARSOUM und TALAAT, ANREP und BARSOUM). Bei Einschaltung der Eingeweide und der Leber in das Herzlungenpräparat wurde mehr Histamin gespalten. Am stärksten war die Histaminabnahme des durchströmenden Blutes bei Einschaltung der Nieren. Auch beim Durchgang durch die isolierte Lunge verschwindet Histamin (BINET und MARQUIS). Die Aufspaltung des Histamins durch Histaminase erfolgt wahrscheinlich durch Oxydation unter gleichzeitiger Desaminierung und scheint spezifisch zu sein. Der Vorgang läuft ab im Sinne einer monomolekularen Reaktion (MORI). Nach GADDUM reguliert die Histaminase den konstanten Histamingehalt der Gewebe, obwohl nach MACGREGOR und PEAT das endogene Histamin für das Ferment unangreifbar ist. Das Vorkommen der Histaminase ist als Beweis für die Entstehung von Histamin durch Decarboxylierung von Histidin im Organismus angeführt worden. Denn, so argumentierte man, die Existenz eines solchen Fermentes wäre unverständlich, wenn das zugehörige Substrat überhaupt nicht auftritt (BLOCH und PINÖSCH). Das Vorkommen der Histaminase kann jedoch auch so erklärt werden, daß diesem Ferment die Aufgabe zufällt, toxische Mengen von Darmhistamin zu spalten, um eine resorptive Vergiftung des Organismus zu verhindern. Dafür spricht besonders auch der hohe Histaminasegehalt in der Wand des Dick- und Dünndarmes.

Der Histaminasegehalt der Darmwand schließt eine Resorption von Histamin selbstverständlich nicht aus. Wenn die Histaminase die Aufgabe erfüllen soll, den Histamingehalt der Gewebe konstant zu halten, so muß, wie bei anderen Fermentwirkungen, eine regulierbare Trennung zwischen Ferment und Substrat, also zwischen Histaminase und Histamin, vorhanden sein.

Die einzige sichere bekannte Histaminquelle im Organismus ist vorläufig die bakterielle Bildung aus Histidin im Darm. Die Annahme einer Histaminentstehung durch Decarboxylierung des Gewebshistidins entbehrt so lange jeder Grundlage, als der Nachweis einer tierischen Decarboxylase nicht erbracht ist.

Trotz Anwendung sehr verlustreicher Methoden sind in Gewebsextrakten Histaminmengen gefunden worden, welche in freier aktiver Form toxische oder gar tödliche Wirkungen entfalten müßten. Aus endogenen oder exogenen Quellen stammendes Histamin kann deshalb in lebendem Gewebe nur in inaktiver Form vorkommen. Über die Natur der inaktiven Form ist bislang nichts sicheres bekannt. Sie muß so labil sein, daß durch Elektrodialyse und Extraktion mit Alkohol oder Trichloressigsäurelösung freies aktives Histamin entsteht. Histidin oder Carnosin ( $\beta$ -Alanylhistidin) können deshalb diese inaktive Form nicht darstellen. Dagegen ist die Bildung einer schwer löslichen salzartigen Verbindung oder Adsorptionsverbindung denkbar.

Die Histaminwirkung wird durch stundenlanges Schütteln mit kolloidhaltigen Flüssigkeiten — Serum (BUSSON und KIRSCHBAUM), Magensaft, Fibrin (POPELSKI), Speichel (KITO) nicht abgeschwächt. Intraperitoneale Injektion von Histamin wirkt beim Meerschweinchen stärker, wenn das Histamin in Gelatine statt in einfacher physiologischer Salzlösung injiziert wird (SCHMIDT und STÄHELIN). Alle diese Beobachtungen sprechen mehr oder minder gegen eine Adsorptionsverbindung.

Für die Bildung schwer löslicher salzartiger Histaminverbindungen kommen lipide und nichtlipide Säuren — höhere Fettsäuren Nucleinsäuren, Eiweißkörper — in Betracht. Die Bindung des Histamins im Blut und Gewebe könnte wie die anderer Basen im Sinne der von ZIFF näher untersuchten Austauschbindung durch Kationenaustausch geschehen.

Weniger wahrscheinlich ist die Annahme, daß aktives Histamin in Zellen mit intakter Zellmembran eingeschlossen ist und erst nach außen diffundieren kann, wenn die Zellmembran durch Reiz oder Schädigung histamindurchlässig wird (BEST, DALE, DUDLEY und THORPE, HARRIS). Es ist kaum zweifelhaft, daß Histamin durch die intakte Zellmembran von außen eindringt. Eine nur „gerichtete Permeabilität“ der Zellmembran für Histamin ist weder bekannt noch wahrscheinlich. Die Durchlässigkeit der intakten Zellmembran von innen nach außen ist ebenfalls sichergestellt durch die leichte Auswaschbarkeit von gespeichertem Histamin aus dem isolierten Meerschweinchen- und Katzenuterus, Katzendarm und aus dem Froschherzen (OEHME, KUYER und WIJSENBECK).

Unabhängig von seiner endogenen oder exogenen Entstehung muß angenommen werden, daß Histamin normalerweise im Gewebe immer nur gebunden und unwirksam vorkommt. Die inaktive Form kann nicht Histidin selbst sein, sondern ist vermutlich eine schlecht oder unlösliche salzartige Verbindung, aus der aktives Histamin durch Alkohol, postmortal gebildete saure Stoffwechselprodukte, Extraktion in saurer Lösung, elektrischen Gleichstrom (Elektrodialyse) oder durch Abbau der salzbildenden Säurekomponente freigesetzt wird.

In der lebenden Zelle könnte Histamin durch saure Stoffwechselprodukte oder durch Abbau der salzbildenden Säure frei werden. Derartige Bedingungen scheinen bei solchen Vorgängen gegeben zu sein, bei denen dem Histamin eine physiologische oder pathologisch-physiologische Rolle zugeschrieben wird.

Im Sinne der chemischen Theorie der lokalen nutritiven Kreislaufregulation ist Histamin neben adenosinartigen Stoffen, Acetylcholin und anderen gefäß-

erweiternden Substanzen zur Erklärung der Arbeitshyperämie unter der reaktiven Hyperämie herangezogen worden (FELDBERG und SCHILF, GADDUM). Dem Histamin soll dabei die Erweiterung der Capillaren obliegen. Eine Reihe neuerer Befunde scheinen diese Annahme zu stützen.

Das venöse Blut eines sich kontrahierenden Gastrocnemius des Hundes enthält gefäß-erweiternde Stoffe, welche bereits während der Muskelkontraktion entstehen und noch einige Zeit nach der Erschlaffung abgegeben werden (ANREP und SAALFELD). Diese gefäß-erweiternden Substanzen konnten auf biologischem Wege als Histamin identifiziert werden (ANREP, ANREP und BARSOUM). Auch der Herzmuskel gibt — im Herzlungenpräparat — bei der Arbeit dauernd Histamin an das Blut ab. Die Histaminbildung ist proportional dem zu überwindendem Druck. Bei Einwirkung von Adrenalin oder Kohlensäure und bei Sauerstoffmangel steigt der Histamingehalt des Coronarvenenblutes an (ANREP, BARSOUM und TALAAT).

Für die reaktive Hyperämie nach temporärer Stauung eines Gefäßgebietes gilt dasselbe. Die Hyperämie soll (BARSOUM und GADDUM, BARSOUM und SMIRK), auf vermehrter Histaminabgabe beruhen.

Leider fehlt bei diesen Versuchen noch der Nachweis, daß aktives Histamin dabei im Plasma auftritt und nicht erst bei der Verarbeitung aus den Blutzellen freigesetzt wird.

Ein schlüssiger Beweis für die Beteiligung des Histamins an der reaktiven und Arbeitshyperämie ist vorläufig nicht erbracht. Dagegen ist sicher, daß Histamin bei diesen Vorgängen nicht allein eine Rolle spielt.

Bei der antidrom erzeugten Vasodilatation ist die Beteiligung histamin-ähnlicher Stoffe ebenfalls wahrscheinlich gemacht worden.

Wird bei einem atropinisierten Hund das periphere Ende eines sensiblen Nerven zur Hinterextremität oder der N. splanchnicus oder phrenicus gereizt, so tritt nach einer Latenzzeit von 5—8 Minuten eine starke Magensekretion ein, welche etwa 15 Minuten anhält. Bei Kompression der V. femoralis bleibt die Wirkung aus. Sie kann aber durch eine Carotis-Jugularanastomose auf einen zweiten Hund übertragen werden. Reizung des zentralen Nervenendes sowie des motorischen Anteils des N. cruralis bewirkt keine Magensekretion. Dagegen wird die Magensekretion gesteigert beim Eintauchen einer Hundepfote in Wasser von 50° C, vor allem, wenn die versorgenden Nerven kurz vorher durchtrennt wurden. Nach Nervendegeneration bleibt der Effekt aus. Reizung des Gefäßendothels durch Injektion von AgNO<sub>3</sub>, ZnCl<sub>2</sub> und einer zur Arteriographie verwandten organischen Jodverbindung führt gleichfalls zu verstärkter Magensekretion. Die Beteiligung von Acetylcholin konnte ausgeschlossen werden. Auch Reizung eines umschriebenen Hautgebietes mit starken Strömen rief ein Ansteigen der Magensekretion hervor. Die Versuchsergebnisse sind so gedeutet worden, daß bei der antidrom erzeugten Vasodilatation Histamin frei wird, die sensiblen Gefäßnerven erregt, und daß die Erregung antidrom oder über Axonreflexe den motorischen Apparaten der Gefäße zugeleitet wird. Da Erregung der Nn. depressores und der Sinusnerven die Magensekretion steigert, wird auch hierfür ein „histaminergischer“ Mechanismus angenommen (UNGAR, UNGAR, ZERLING und POCOULÉ, TINEL und UNGAR).

Zahlreich sind die Hinweise, daß Histamin oder eine Histaminverbindung die „dreifache Reaktion“ der Haut auf alle möglichen — mechanische, thermische, chemische und elektrische — Reize verursacht (FELDBERG und SCHILF, GADDUM, LEWIS). Selbst milde Reize genügen anscheinend, um Histamin aus einer noch hypothetischen inaktiven Verbindung der Epidermiszellen freizusetzen. Der letzte Beweis für die Entstehung von Histamin bei der „dreifachen Reaktion“ steht jedoch noch aus.

Ob Histamin bei solchen Hautreaktionen auch in den allgemeinen Kreislauf gelangen kann, ist nicht sichergestellt. Rötung der Wangen, Ansteigen der Hauttemperatur und Magensaftsekretion auf mechanische Reizung der Haut bei Urticaria factitia sind in dieser Richtung gedeutet worden, können aber auch in anderer Weise erklärt werden.

Auch bei den langsameren vasomotorischen Reaktionen der Haut, welche durch die Wirkung von ultraviolettem Licht, Röntgenstrahlen, Radium und einige chemische Stoffe (Lost, Kohlenwasserstoffe) auftreten, sollen histaminähnliche Stoffe im Spiele sein (GADDUM, ELLINGER, TARRAS-WAHLBERG, BARTOSCH, ISOBE, LOOS). Da im Reagensglas unter geeigneten Bedingungen Histidin durch ultraviolette Strahlen in Histamin umgewandelt wird (ELLINGER, HOLTZ), erschien auch eine Bildung in der Haut möglich. Mit Recht ist jedoch darauf hingewiesen worden, daß Histamin nur durch Bestrahlung von Histidin mit Strahlen von sehr kurzer Wellenlänge — kürzer als  $265 \mu\mu$  entsteht, welche die oberflächlichen Hornschichten nicht durchdringen und von denen deshalb Gewebsreaktionen nicht zu erwarten sind. Andererseits werden durch Ultraviolettlicht von etwa  $300 \mu\mu$  Wellenlänge zwar typische Hautreaktionen ausgelöst, aber Histidin *in vitro* nicht in Histamin umgewandelt (GADDUM). Es ist deshalb auch hier wahrscheinlicher, daß durch die genannten Strahlenarten die Hautzellen geschädigt werden und dabei langsam, also mit Latenzzeit eine histaminähnliche Substanz frei wird. Um Histamin selbst kann es sich jedoch nicht handeln. Denn nach KROGH wäre es schwer verständlich, daß das leicht diffusible Histamin sich für längere Zeit in wirksamer Konzentration in der Haut hält. Vermutlich entstehen bei der „dreifachen Reaktion“ mit längerer Latenzzeit nicht leicht diffusibles Histamin, sondern sog. H-Kolloide mit histaminähnlicher Wirkung. Für eine chemische Verwandtschaft dieser hypothetischen Stoffe mit Histamin liegen keinerlei Beweise vor.

Auch in anderen Organen kann durch Einwirkung gewisser chemischer Stoffe Histamin gebildet werden.

Nach BARTOSCH gehören hierher Hexan, Octan, Benzol, Toluol und Petroläther, welche an der durchströmten Meerschweinchenlunge bei intratrachealer Applikation Lungenstarre erzeugen und gleichzeitig Histamin freisetzen. Ebenso wird bei Durchströmung des Katzendarmes mit 2—10 mg-%iger Sublimatringelösung Histamin an die Durchströmungsflüssigkeit abgegeben (HEUBNER und BACHMANN). Bei Injektion von Lykopydiumpulver in die Carotis des Hundes — zur Erzeugung einer experimentellen Hirnembolie — wird an der Stelle des Gefäßschlusses entweder durch Reizung der Gefäßwände oder durch Anoxämie anscheinend Histamin frei (TINEL, UNGAR und GROSSIORD). Die Freisetzung von Histamin wurde aus dem Ansteigen der Magensekretion geschlossen. Es kann sich dabei nicht um nervöse Einflüsse handeln. Denn bei Injektion von Lykopydium in den Kreislauf des von einem Spenderhunde durchbluteten Kopfes eines anderen Hundes trat beim Spenderhund dieselbe Zunahme der Magensekretion auf.

Es kann als erwiesen gelten, daß bei Verbrennungen und bei Verbrühungen durch Zellschädigung und Zellzerfall toxische Substanzen entstehen. Unter diesen soll auch Histamin vorkommen (FELDBERG und SCHILF, GADDUM, LOOS, BARTOSCH).

BARSOUM und GADDUM fanden bei Hautverbrennungen des Menschen den Bluthistamingehalt erhöht. Am 5. Tage wurde ein maximaler Wert von 100—200  $\gamma$  pro Liter Blut nachgewiesen, während der normale Bluthistaminwert etwa 35  $\gamma$  pro Liter betrug. In Verbrühungsversuchen an Kaninchenohren (ZIFF, WENZEL) konnte im frischen, also nicht bakteriell infizierten Brandblaseninhalte und im verbrühten Gewebe kein Histamin nachgewiesen werden. Bei der unausbleiblichen Infektion von Verbrennungswunden muß an eine Histaminbildung durch bakterielle Tätigkeit gedacht werden.

Ob der Verbrennungsschock durch Resorption von Histamin (und anderen toxischen Produkten) entsteht, ist fraglich, da lokaler Flüssigkeitsverlust und Chloridabnahme schon zu genügen scheinen, um die Shocksymptome zu erklären

(UNDERHILL und FISK). Es kann jedoch angenommen werden, daß im Falle einer Histaminresorption die Shockbereitschaft erhöht wird.

Ähnliche Gesichtspunkte gelten für den traumatischen Shock. Auch hier entstehen durch die Gewebsschädigung toxische Substanzen, unter denen sich auch Histamin befinden kann. Am Zustandekommen des Shocks ist Histamin sicher nicht allein beteiligt.

Gegen die toxische Theorie sprechen vor allem Versuche von O-SHAUGNESSY und SLOME, in denen das Blut eines traumatisierten Hundes dauernd gegen das Blut eines zweiten Hundes dialysiert wurde. Beim zweiten Hund entwickelte sich dabei kein Shockzustand.

Im Blute von Hunden mit experimenteller Pankreasnekrose wurde kein Histamin gefunden (MARTENS).

Für den primären Shock oder die sofortige Reaktion sind nervöse Einflüsse — Erschöpfung des Vasomotorenzentrums durch langanhaltende Reizung sensibler Nerven — maßgebend, da die Zertrümmerung der Extremitäten beim Hunde nur dann shockauslösend wirkt, wenn die Nerven intakt bleiben (O-SHAUGNESSY und SLOME, HOET, SIMONART).

Der nach einigen Stunden folgende sekundäre Shock dagegen kann hinreichend durch den Flüssigkeitsverlust in die verletzten Gewebe erklärt werden. Die gebildeten toxischen Produkte, darunter vielleicht auch Histamin, können auch hier nach Resorption in den allgemeinen Kreislauf die Kollapsbereitschaft erhöhen.

Trotz gewisser Unterschiede ist die symptomatologische Übereinstimmung zwischen anaphylaktischem Shock und Histaminwirkung so vollständig, daß eine Beteiligung des Histamins an den anaphylaktischen Reaktionen kaum noch bezweifelt wird. Die Annahme, daß bei der Antigen-Antikörperreaktion ein sog. Anaphylatoxin, welches mit dem Histamin identisch sein sollte, *im Blute* gebildet wird, ist allerdings wohl allgemein aufgegeben worden. Denn die Untersuchungen von SCHULTZ, COCA und DALE haben gezeigt, daß die Antigen-Antikörperreaktion zellgebunden ist, d. h. sich in der Zelle oder an der Zelloberfläche abspielt. DOERR lehnt die Beteiligung eines solchen Giftes überhaupt ab und erklärt die anaphylaktischen Erscheinungen rein physikalisch durch eine kolloidale Zustandsänderung (Präcipitation) in den Zellen. Neuere Untersuchungen geben jedoch die Möglichkeit, sowohl der toxischen als auch der physikalischen Auffassung gerecht zu werden.

Die Übereinstimmung der anaphylaktischen Hautreaktion mit der „dreifachen Reaktion“ auf Reiz, Verletzung und intradermale Histamininjektion veranlaßte LEWIS erstere als Sonderfall von Zellschädigung aufzufassen, welche zum Freiwerden von Histamin führt. Die Ähnlichkeit zwischen anaphylaktischem Shock und Histaminvergiftung bei denselben Tierarten legte ebenso die Annahme nahe, daß die Antigen-Antikörperreaktion Zellen schädigt und zu einem allgemeinen Freiwerden von Histamin führt (DALE). Für die Freisetzung von Histamin liegen eine Reihe von Befunden vor.

Im Venenblut der Hundeleber, welche bei diesem Tier das Hauptshockorgan ist, wurden während des anaphylaktischen Shocks Stoffe nachgewiesen, welche auf die glatte Muskulatur histaminähnlich wirkten (MANWARING-HOSEPLAN, O'NEIL und MOY). Ebenso enthält die im Shock aus der Leber in den Ductus thoracicus abfließende Lymphe des Hundes einen nach seinem pharmakologischen und chemischen Verhalten histaminähnlichen Stoff (GEBAUER-FUELNIEG, DRAGSTEDT und MULLENIX). Auch nach anderen Untersuchungen (DRAGSTEDT und MEAD, DZINICH und PÉLY, HOSOYA) wird das Histamin für den anaphylaktischen Shock verantwortlich gemacht. Der klarste Beweis wurde von BARTOSCH, FELDBERG und NAGEL an der Meerschweinchenlunge erbracht. Das Perfusat durchströmter

Lungen sensibilisierter Meerschweinchen enthielt nach Auslösen des Bronchialkrampfes mit dem spezifischen Antigen (Ovalbumin) einen kochbeständigen und alkohollöslichen Stoff. Dieser wirkte auf Uterus, Darm und Lunge des Meerschweinchens und auf den Blutdruck und die Nebennieren der Katze genau wie Histamin, war aber wie dieses am Rattenuterus und am eserinbehandelten Blutegelpräparat unwirksam. DALY und SCHILD konnten diese Befunde bestätigen und gleichzeitig den Nachweis erbringen, daß Histaminase den histaminähnlichen Stoff inaktiviert. Die durchströmte Meerschweinchenlunge enthielt, wie BARTOSCH später zeigte, nach Auslösung des Shocks weniger Histamin. Damit und mit der Feststellung, daß die Ausschüttung des Histamins aus der Lunge erst einige Zeit nach der Injektion des Antigens erfolgte, war gleichzeitig der Beweis erbracht, daß das Histamin in der Lunge nicht durch die Antigen-Antikörperreaktion entsteht, sondern aus einer bereits vorhandenen inaktiven Verbindung freigesetzt wird. Die Bildung von Histamin durch fermentative Spaltung des Antigenhistidins kann ausgeschlossen werden, weil die zur Auslösung eines anaphylaktischen Shocks nötige Antigenmenge so geringe Mengen von Histidin enthält, daß daraus wirksame Histaminmengen nicht entstehen können (FRIEDBERGER und LANGER, FRIEDBERGER).

Die Freisetzung von Histamin bei anaphylaktischen Reaktionen ist nur eine Folge der durch die Antigen-Antikörperreaktion gesetzten Zellschädigung. Daneben werden wahrscheinlich noch andere Wirkstoffe gebildet. Auf die Beteiligung solcher Stoffe im anaphylaktischen Shock weisen hin das Ungerinnbarwerden des Blutes, das Auftreten capillärer Blutungen in Organen, die Fieberreaktion, die Steigerung des Lymphflusses aus dem Ductus thoracicus beim Hunde, die Entstehung von Hautnekrosen, die Steigerung der Empfindlichkeit sensibilisierter Meerschweinchen und Kaninchen gegen die Reinjektion des Antigens um das 3—10fache durch Chinin und die fehlende Sensibilisierbarkeit von Ratte und Maus gegen Antigene (FELDBERG und SCHILF, GADDUM). Alle diese Wirkungen können nicht durch das Freiwerden von Histamin erklärt werden; ebenso kommen Acetylcholin und adenosinartige Stoffe dafür nicht in Frage.

Da der Shock nach intravenöser Peptoninjektion dem anaphylaktischen Shock noch mehr gleicht als der Histaminshock, ist auch an die Bildung von Peptonen gedacht worden. Das Auftreten von Peptonen im anaphylaktischen Shock ist jedoch bisher nicht erwiesen. Es erscheint aber möglich, daß bei der intravenösen Peptoninjektion eine direkte oder indirekte Zellschädigung auftritt, welche zur Freisetzung von Histamin führt.

Manche Schlangengifte führen zu einem schweren Kreislaufkollaps, dessen Symptomenbild weitgehend dem des anaphylaktischen Shocks und der Histaminvergiftung ähnlich ist. Auch diese Toxine sollen durch Zellschädigung Histamin freimachen (KELLEY).

Nach dem derzeitigen Stand der Forschung kann das Histamin tatsächlich als körperegener Wirkstoff angesehen werden. Sein Auftreten im lebenden Organismus ist zweifellos sowohl pharmakologisch als auch chemisch sichergestellt. Dagegen ist die Herkunft des körpereigenen Histamins noch völlig ungeklärt. Die Zustandsform im intakten Gewebe muß eine noch unbekannt inaktive Verbindung sein, welche nicht mit Histidin identisch ist. Freies aktives Histamin entsteht im lebenden Gewebe wahrscheinlich durch mechanische, thermische, chemische und elektrische Zellschädigung, vielleicht schon durch Zellreizung. Die auf solche Einwirkungen folgende „dreifache Reaktion“ der Haut findet damit eine zwanglose Deutung. Die langsamer verlaufenden vasomotorischen Hautreaktionen durch Einwirkung von ultraviolettem Licht, Röntgenstrahlen, Radium und gewisse chemische Stoffe können jedoch nicht befriedigend mit dem Freiwerden von Histamin, sondern eher mit der Bildung



schlecht diffusibler histaminähnlicher Stoffe erklärt werden. Eine wesentliche, aber nicht alleinige Rolle spielt Histamin bei den lokalen und allgemeinen anaphylaktischen Reaktionen und wahrscheinlich auch bei verwandten Vorgängen. Die Freisetzung des Histamins erfolgt hierbei vermutlich durch Zellschädigung als Folge der intracellulären Antigen-Antikörperreaktion. Für den Verbrennungshock und für den traumatischen Shock ist Histamin nur von untergeordneter Bedeutung, kann aber möglicherweise die Shockbereitschaft erhöhen. An der reaktiven und Arbeitshyperämie ist Histamin nicht allein beteiligt.

Für nahezu keinen der genannten Vorgänge steht die Beteiligung des Histamins wirklich sicher fest. Zahlreiche Widersprüche und offene Fragen harren noch der Klärung, bevor das Histaminproblem als gelöst gelten kann.

## 2. Acetylcholin.

Acetylcholin, der Essigsäureester des Trimethylöxäthylammoniumhydroxyds oder Cholins entfaltet im tierischen Organismus starke pharmakologische Wirkungen (HUNT und TAVEAU, DALE, GADDUM, HEFFTER). Man unterscheidet nach DALE muscarin- und nicotinähnliche Wirkungen.

Die Muscarinwirkungen decken sich im großen und ganzen mit denen bei Erregung der parasympathischen Nerven. Die Erweiterung der Blutgefäße, die hemmenden Herzwirkungen, die Steigerung der Drüsensekretion, die Erregung der glatten Muskulatur des Magendarmtractus und der Bronchiolen und die Pupillenverengung sind hier einzureihen. Alle diese Wirkungen werden durch kleine Atropingaben aufgehoben und durch Nicotin nicht beeinflusst.

Die Nicotinwirkungen, welche vor allem nach vorheriger Ausschaltung der muscarinartigen Wirkungen durch Atropin auftreten, werden als Folgen einer Reizung und nachfolgenden Lähmung der Sympathicusganglien aufgefaßt. Zu ihnen gehören constrictorische Gefäßwirkungen, Zunahme der Herzfrequenz, Erhöhung des Tonus der quergestreiften Muskulatur und die Adrenalinabsonderung aus den Nebennieren. Alle nicotinartigen Wirkungen werden durch kleine Atropingaben nicht beeinflusst, durch hohe Nicotindosen aufgehoben. Die sympathischen Reizwirkungen können durch Ergotoxin umgekehrt werden.

Die nicotinartige Wirkung des Acetylcholins ist von anderer Seite (TOURNADE, SANOUY und CHEVILLOT) im wesentlichen als eine durch Acetylcholin ausgelöste Adrenalinwirkung aufgefaßt worden. Acetylcholin soll in Wirklichkeit nur eine muscarinartige Wirkung besitzen.

Am Kreislauf senken kleine Acetylcholingaben, im wesentlichen durch Erweiterung der größeren Hautarteriolen, den Blutdruck. Auch in anderen Gefäßgebieten wie Milz, Penis, Submaxillardrüse, Muskulatur, Niere und Lungen können die Gefäße erweitert werden. Nach Atropin bleibt die Gefäßweiterung aus. Größere Acetylcholingaben (0,1 mg pro Katze) führen dann infolge Gefäßverengung zu Blutdruckanstieg. Die pressorische Wirkung, welche durch große Nicotindosen aufgehoben und durch Ergotoxin umgekehrt wird, kann zustande kommen durch vermehrte Adrenalin ausschüttung, direkte Reizung sympathischer Ganglien und vielleicht auch durch direkte Gefäßverengung in ganglienfreiem Gewebe.

Am Herzen entsprechen die Abnahme der Frequenz und Herzkraft, die Verminderung der Leitungsgeschwindigkeit vom Vorhof zur Kammer und die Verkürzung der Refraktärzeit muscarinartigen Wirkungen, während die Zunahme der Herzfrequenz an der atropinisierten Katze wahrscheinlich auf einer nicotinartigen Wirkung auf das Ganglion stellatum beruht.

Am Hühnerembryo wirkt Acetylcholin vor und nach Ausbildung der Herznerven gleichartig auf das Herz (BURNIER, HSU, CULLIS und LUCAS).

Die Wirkung des Acetylcholins auf die Coronargefäße ist ungeklärt. Sowohl constrictorische als auch erweiternde Effekte sind beobachtet worden. Für die Lungengefäße und für die wenig empfindlichen Lebergefäße gilt ähnliches.

Die glatte Muskulatur des gesamten Magendarmkanales, des Uterus, der Bronchiolen, der Gallenblase, des ODDISCHEN Sphincters, der Harnblase, des Retractor penis des Hundes und der Milzkapsel vom Hund und Kaninchen wird durch Acetylcholin kontrahiert. Der schwangere Uterus scheint empfindlicher zu sein als der nichtschwangere. Hohe Acetylcholingaben können den Katzenuterus zur Erschlaffung bringen. Die Kapsel der menschlichen Milz wird ebenfalls zur Erschlaffung gebracht.

Am Auge wurde teils Pupillenerweiterung durch Reizung der parasymphathischen Fasern oder durch direkte Reizung des Sphincter iridis, teils Pupillenerweiterung durch Adrenalin-absonderung oder Reizung des obersten Halsganglions beobachtet. Die Wirkung auf die Iris scheint peripherer Natur zu sein. Denn bei Fehlen des Ciliarganglions löst Acetylcholin nach direkter Zufuhr zur Iris Pupillenverengung aus. Dieselbe Wirkung tritt ein nach Degeneration der postganglionären parasymphathischen Fasern (CATELL und WOLFF). Der intraokulare Druck steigt nach Acetylcholin infolge Gefäßverengung oder Kontraktion der äußeren Augenmuskeln an.

Acetylcholin erhöht wie Nicotin den Tonus der quergestreiften Muskulatur. Die Empfindlichkeit der einzelnen Tierklassen ist jedoch verschieden. Während Wirbellose, Amphibien und Reptilien gut auf Acetylcholin reagieren, tritt bei Säugetieren die Wirkung erst bei hohen Acetylcholingaben oder nach Degeneration der motorischen Nerven auf. Fetale Säugetiermuskeln verhalten sich ähnlich wie der Froschmuskel und werden erst einige Tage nach der Geburt unempfindlich. Die Vogelmuskeln stehen zwischen Frosch- und Warmblütermuskeln. Bei Fischen ist die Muskulatur unempfindlich. Die einzelnen Muskeln gleicher Tiere zeigen verschiedene Empfindlichkeit.

Eine Sonderstellung nimmt der quergestreifte Rückenmuskel des Blutegels (*Hirudo medicinalis*) ein. Der normale Rückenmuskel wird zwar erst durch hohe Acetylcholidosen erregt. Nach Vorbehandlung mit kleinen unterschwelligen Physostigmindosen wird er jedoch außerordentlich acetylcholinempfindlich. Das mit Eserin vorbehandelte Blutegelpräparat wird deshalb zum pharmakologischen Acetylcholinnachweis verwendet (FÜHNER, MINZ, CHANG und GADDUM, FELDBERG und KRAYER).

Die Sekretion der Speichel-, Tränen-, Schweiß- und Bronchialdrüsen, des Pankreas und die Wasser- und Salzsäuresekretion des Magens werden durch Acetylcholin vermehrt.

Die Wirkung auf das Zentralnervensystem, vor allem bei intravasaler Injektion ist nicht restlos geklärt (HUNT und TAVEAU, FÜHNER, GRUBER, FELDBERG und MINZ, BOUCKAERTS und HEYMANS, HEYMANS, BOUCKAERTS, FABER und HSU). Für eine direkte zentrale Wirkung sprechen Versuche mit lokaler Applikation, intraventrikulärer Injektion (SUH, WANG und LIM, SILVER und MORTON) und Erfahrungen am Menschen bei Injektion von Acetylcholin in den Hirnventrikel (HENDERSON und WILSON). Die zentralen Wirkungen äußern sich in Erregung (Beschleunigung und Vertiefung der Atmung) in Lähmung (Atemstillstand und leicht narkotischen Erscheinungen) und in nicht einheitlichen Blutdruckveränderungen.

Die sonstigen Wirkungen des Acetylcholins sind wenig charakteristisch.

Der erste Hinweis auf die physiologische Bedeutung des Acetylcholins wurde gegeben durch den teils pharmakologischen, teils chemischen Nachweis in Mutterkornextrakten, Gewebsauszügen und in Kalt- und Warmblüterorganen.

Zum pharmakologischen Nachweis stehen eine Reihe von Testobjekten verschiedener Empfindlichkeit zur Verfügung, von denen das Blutegelpräparat in Eserinlösung hochempfindlich und spezifisch ist. Weniger empfindlich sind das Froschherz, der Mäusedarm, der Dünndarm des Kaninchens und der Blutdruck der Katze. Der *Musculus rectus abdominis* des Frosches in Eserinlösung und der denervierte *Gastrocnemius* der Katze sind zwar spezifische Testobjekte, aber relativ unempfindlich. Wegen der fehlenden Spezifität der meisten Acetylcholinwirkungen muß bei Gemischen von körpereigenen Wirkstoffen, wie sie in Gewebsextrakten meist vorliegen, auf die Abgrenzung gegenüber anderen Wirkstoffen besonders geachtet werden. Besondere Bedeutung kommt in dieser Hinsicht dem Kalium, Histamin und Kreatinin zu. Durch sie kann an gewissen Testobjekten eine Acetylcholinwirkung vorgetäuscht oder verstärkt werden (WACHHOLDER und MATHIAS, GADDUM, COWAN, CHANG und GADDUM, FELDBERG und VARTIAINEN, KOCHTOYANZ, BAYER und WENSE, AMMON, KAHLSON).

Alle Extraktions- und Isolierungsverfahren für Acetylcholin müssen seine besonderen physikalischen und chemischen Eigenschaften berücksichtigen.

Acetylcholin ist in Wasser und Alkohol löslich, in Äther unlöslich, dialysiert durch Pergament und wird von Tierkohle adsorbiert. Gegen Alkali ist es sehr empfindlich, bereits sodaalkalische Lösung spaltet den Ester in Cholin und Essigsäure. Starke Mineralsäuren wirken ebenso. In kongoneutraler Lösung ist Acetylcholin sterilisierbar und mehrere Tage haltbar. Das Optimum der Haltbarkeit liegt bei  $p_H$  3,9.

Die Extraktion aus Organen erfolgt deshalb mit schwach salz- oder schwefelsaurem Alkohol, 10%iger Trichloressigsäurelösung oder einer Lösung von Metaphosphorsäure. Die chemische Isolierung geschieht durch Darstellung des Chloroplatinats oder über das Acetylcholinreineckat. Alle chemischen Methoden sind zeitraubend und verlustreich.

Mit meist pharmakologischen Methoden ist in zahlreichen Geweben Acetylcholin nachgewiesen worden. Über die mutmaßliche Verteilung gibt die von GADDUM stammende Zusammenstellung Auskunft.

Acetylcholingehalt verschiedener Gewebe (GADDUM).

Gewebe	mg Acetylcholin pro kg	Gewebe	mg Acetylcholin pro kg
Blutkörperchen . . . . .	0,01—0,09	Sympathisches Ganglion . .	10—20
Blutplasma . . . . .	0	Nebennierenrinde . . . . .	0,1
Quergestreifte Muskeln . . . . .	0,07	Nebennierenmark . . . . .	0,45
Glatte Muskulatur, Magen . . . . .	0,7	Lunge . . . . .	0,13
Darm . . . . .	2,4	Leber . . . . .	0,11
Harnblase . . . . .	1,2	Pankreas . . . . .	0,1—0,2
Uterus . . . . .	0,4	Milz (Pferd und Ochse) . .	4—30
Herzvorhof . . . . .	1,4	Milz (Hund) . . . . .	0
Herzkammer . . . . .	0,1—0,3	Niere . . . . .	0
Gehirn . . . . .	0,4	Hoden . . . . .	0
Somatischer Nerv . . . . .	1,7—2,5	Haut . . . . .	0,1
N. vagus . . . . .	5—10	Menschliche Placenta . . .	15—133
N. sympathicus . . . . .	1—4		

Besonders große Acetylcholinmengen kommen in der Pferde- und Ochsenmilz vor (DALE und DUDLEY); die Hunde- und Katzenmilz sind acetylcholinfrei (GOLLWITZER-MEIER und KRÜGER). In der menschlichen Placenta findet sich Acetylcholin in reichlicher Menge sowohl in freier als auch in gebundener Form (CHANG und WONG, CHANG, HAUPTSTEIN).

Die Stämme sog. cholinergischer Nerven und die von cholinergischen Nerven versorgten Gewebe haben einen relativ hohen Acetylcholingehalt. Doch scheinen nach GADDUM zwischen der Verteilung von Acetylcholin und cholinergischen Nerven keine engeren Beziehungen zu bestehen. Das Blutplasma ist unter normalen Bedingungen acetylcholinfrei, während die roten Blutkörperchen kleine Mengen in gebundener Form enthalten sollen. Aus normalen Gesamtblut (Mensch, Hund, Pferd, Kaninchen, Meerschweinchen, Maus) ist ein parasymphatisch erregender Stoff extrahiert worden. Derselbe ist im Blut unwirksam, an einen nichtultrafiltrablen Bestandteil gebunden und vielleicht die Vorstufe des Vagusstoffes (KAHANE und LÉVY). In Blutextrakten können acetylcholinähnliche Wirkungen durch Kaliumsalze und andere Stoffe vorgetäuscht werden (AMMON). Nach Eserininjektion sind im Plasma des Venenblutes der Glandula submaxillaris (BABKIN, STAVRAKY, ALLEY) und des Pfortaderblutes (FELDBERG und ROSENFELD, DALE und FELDBERG) ähnlich kleine Acetylcholinmengen nachgewiesen worden wie in den roten Blutkörperchen.

Nach Untersuchungen von KAPFFHAMMER und Mitarbeitern sollten Blut und Gewebe besonders große Mengen von chemisch faßbarem, freiem Acetylcholin enthalten. Ihre Befunde fanden durch VOGELFANGER eine gewisse Bestätigung. Zahlreiche andere Untersucher (WREDE und KEIL, DALE und DUDLEY, DUDLEY, CHANG und GADDUM, GOLLWITZER-MEIER, GOLLWITZER-MEIER und KRÜGER, KAHLSON und RÖMER, ETTINGER und HALL, LOACH, KAHANE und LÉVY, KAHANE, CAVAGNINO) kamen jedoch zu einem negativem Ergebnis. Unter den Wirbellosen enthalten *Octopus vulgaris*, *Sipundulus nudus* und die Längsmuskulatur von *Holothuria tubulosa* Acetylcholin (BACQ).

Auf welchem Wege Acetylcholin im Organismus gebildet wird, ist noch unbekannt. Vermutlich entsteht es aus den überall vorkommenden Komponenten Cholin und Essigsäure oder aus einer höher molekularen inaktiven Vorstufe.

Auf die Veresterung des Cholins bei Gegenwart von Acetaten und anderen organischen Salzen hat schon LE HEUX hingewiesen. In neuerer Zeit ist die fermentative Synthese von Acetylcholin aus stark überschüssigen Cholin- und Essigsäuremengen durch Cholinesterase (ABDERHALDEN und PAFFRATH, AMMON und KWIATKOWSKI) und bei Anwesenheit von Eserin im Froschherzbrei und Placentaextrakt (v. BEZNÁK) gelungen. Nach AMMON und KWIATKOWSKI soll Eserin jedoch die Acetylcholinsynthese hemmen. Auch ohne Cholin und Acetatzusatz scheinen Gehirnrindenschnitte bei Gegenwart von Eserin und Sauerstoff einen acetylcholinähnlichen Cholinester zu bilden. Sauerstoffmangel und Kaliumcyanid wirken dabei hemmend, während Glucose in Gegenwart von Phosphat oder Bicarbonat und Abwesenheit von Kalium- und Calciumionen die Bildung fördert (QUASTEL, TENNENBAUM und WEATHLY). Eine Synthese von Acetylcholin ist auch bei der Durchströmung des oberen Cervicalganglions mit eserinhaltiger Lockelösung beobachtet worden (BROWN und FELDBERG). Zusatz von Blut oder Cholinchlorhydrat steigerte die Synthese.

Die große chemische Labilität, das rasche Unwirksamwerden in Gewebs-extrakten und die außerordentliche pharmakologische Wirksamkeit der relativ hohen in Organen und Geweben gefundenen Mengen machen es unwahrscheinlich, daß Acetylcholin normalerweise in freiem aktiven Zustand im Organismus vorkommt. Es ist vielmehr anzunehmen, daß durch nervöse und andere Reize jeweils kleinste Mengen aus einer inaktiven Vorstufe freigemacht werden und entsprechend dem Potentialgiftcharakter des Acetylcholins (GREMELS und ZINNITZ) durch Resynthese oder Spaltung verschwinden. BEZNÁK meint, daß Acetylcholin bei Vagusreizung im Herzen aus einer höher molekularen inaktiven Verbindung abgespalten wird. Auch über das Vorkommen einer sog. Adsorptions-verbinding liegen nur Vermutungen vor.

Die flüchtige Wirkung des Acetylcholins im Tierversuch wurde von DALE auf die hydrolytische Spaltung im Blut zurückgeführt. Der Nachweis einer Cholinesterase geschah erstmalig durch LOEWI und NAVRATIL in Froschherz-extrakten. Sie kann aus Pferdeserum in gereinigtem Zustand gewonnen werden und wirkt spezifisch auf Acetylcholin (STEDMAN, STEDMAN und EASSON). Zur Bestimmung der Esterasewirkung eignet sich vor allem die Methode von AMMON, bei der die Acetylcholinspaltung in carbonathaltiger Lösung vor sich geht und die durch die freiwerdende Essigsäure aus dem Carbonat entbundene Kohlen-säure im BARCROFT-WARBURG-Apparat gemessen wird. Die Wirkung der Esterase wird durch Temperaturerhöhung beschleunigt, nimmt ab oder verschwindet bei saurer Reaktion und wird durch Adsorption an Tierkohle vernichtet (GALEHR und PLATTNER, PLATTNER, GALEHR und KODERA, KAHANE und LÉVY). Er-wärmen auf 56° C und höher, Ultraviolett- und Fluoreszenzlicht zerstören die Esterase. Im Blut und Serum ist sie gegen diese Einflüsse resistenter. Nach ENGELHART und LOEWI enthalten Blut und Serum Stoffe, welche die Esterase gegen Schädigung durch Erwärmung und Bestrahlung schützen. Durch Zello-phanmembranen diffundiert die Esterase nicht. Das Serumultrafiltrat enthält kein acetylcholinspaltendes Ferment. Fällung der Serumeiweißkörper durch Alkohol oder Aceton inaktiviert das Ferment vollständig (KAHANE und LÉVY).

Die Cholinesterase kommt außer im Froschherzen (LOEWI und NAVRATIL, CLARK) wohl in allen Geweben vor.

Am meisten enthält die Leber. Es folgen in absteigender Reihenfolge Pankreas, Gehirn, Nebenniere, Dünndarmmuskulatur, Milz, Uterus, Speicheldrüsen, Arterien, Thymus, Iris,

Lunge, Herzmuskel, Skelettmuskel, Schilddrüse, periphere Nerven und Nieren. Auch im Liquor cerebrospinalis, in der Galle, im Kammerwasser und in der Haut ist Esterase enthalten (PLATTNER und HINTNER, ABDERHALDEN und PAFFRATH, MARNAY und NACHMANSOHN). Nach Denervierung sinkt der Esterasegehalt im quergestreiften Muskel (Gastrocnemius der Ratte) vom 2. Tag an ab (MARTINI und TORDA). Im Speichel, in der Kuhmilch und im Harn wurde die Esterase nicht gefunden. Dagegen enthält das Blut wechselnde Mengen (ENGELHART und LOEWI, MATTHES, v. VEREBÉLY, jr.). Im menschlichen Blut ist der Esterasegehalt am höchsten. In abnehmender Reihe folgen das Blut von Schwein, Rind, Hund, Pferd, Kaninchen, Frosch, Katze und Meerschweinchen (GALEHR und PLATTNER, PLATTNER und BAUER). Die roten Blutkörperchen enthalten mehr Esterase als das Serum (STEDMAN, STEDMAN und WHITE). Bei Männern und Frauen ist der Esterasegehalt etwa gleich groß, über längere Zeit konstant und ohne wesentliche Tagesschwankungen (v. VEREBÉLY, jr.). Für Rinder- und Kaninchenblut kamen AMMON und VOSS zum gleichen Ergebnis. Zwischen Aktivität der menschlichen Serumesterase und Alter, Geschlecht, Tätigkeit, Ernährung, Herztätigkeit und Blutdruck bestehen keine erkennbaren Beziehungen (HALL und LUCAS). Im übrigen scheint der Esterasegehalt des Blutes doch gewissen individuellen Schwankungen unterworfen zu sein. Die Ursache hierfür soll beim Menschen in dem Zustand der Angriffspunkte und nicht in verschiedenem Esterasegehalt beruhen (GOVAERTS, CAMBIEN und VAN DOOREN, INGVARSSON). Bei unbehandeltem Hyperthyreoidismus wurde eine erhöhte Aktivität festgestellt (ANTOPOL, TUCHMAN und SCHIFRIN).

In der Hämolymphe der Mollusken und im Blut von *Octopus vulgaris*, *Aplysia depilans* und *Murex* wurde ebenfalls Esterase gefunden; sie fehlt bei den Crustaceen (BACQ, KOCHTOYANZ).

Die Wirkung des Acetylcholins wird durch unterschwellige Eserinkonzentrationen wesentlich verstärkt (HUNT, FÜHNER). Diese Tatsache erklärte FÜHNER, welcher am Rückenhautmuskel des Blutegels arbeitete, mit Hemmung der Hydrolyse durch Eserin. Die Wirkung der Cholinesterase des Froschherzens, des Blutes und von Organextrakten wird durch Eserin ebenfalls gehemmt (LOEWI und NAVRATIL, ENGELHART und LOEWI, MATTHES, PLATTNER und HINTNER, FREUD und UYLDERT). Die Inaktivierung des Fermentes benötigt einige Zeit, anscheinend bis zur Erreichung eines reversiblen Gleichgewichtes (MATTHES). Nach STEDMAN und STEDMAN wird die Cholinesterase durch den stabilen Ester Eserin blockiert. Andere dem Eserin chemisch und pharmakologisch verwandte Ester — Urethane — hemmen die Tätigkeit der Esterase ebenfalls (MATTHES, WHITE und STEDMAN, AESCHLIMANN und REINERT). Prostigmin hemmt die Esterase stärker als Eserin. Blausäure wirkt ähnlich wie Prostigmin (STRAUB und SCHOLZ).

Auch Ergotamin, Ergotoxin, Ergobasin, Narkotica, Chinin und Fluoride hemmen mehr oder minder stark. Atoxyl hat eine schwache oder gar keine hemmende Wirkung. Dagegen sollen Magnesium, Calcium, Barium, Muscarin und Histamin (LOEWI und NAVRATIL, MATTHES, PLATTNER und GALEHR, PLATTNER und HOU, AMMON, NAVRATIL, BAYER und WENSE) zu den hemmenden Substanzen gehören. Die Cholinesterase des Gehirns von Kaninchen, Ratten, Meerschweinchen, Katzen und Hunden wird durch kleine Apomorphin- und Morphingaben und durch höhere Dosen von Coffein, Chloroform, Chloralhydrat, Äther, Paraldehyd, Methanol und Alkohol gehemmt. Phenobarbital, 2,4-Dinitrophenol, Natriumsalicylat und Betain (BERNHEIM und BERNHEIM), ebenso Oxyphenyläthylamin und Phenyläthylamin (BAYER und WENSE) sind wirkungslos.

Trotz mancher Hinweise auf die Möglichkeit einer chemischen Übertragung von Nervenerregungen auf Erfolgsorgane (BAYLISS, ELLIOT, HOWELL und DUKE) rückte das Acetylcholin erst durch die Untersuchungen LOEWIS und seiner Mitarbeiter über den Vagusstoff in die Reihe der spezifischen Erregersubstanzen. LOEWI fand, daß im Froschherzen durch Vagusreizung ein Stoff freigesetzt wurde, der an einem zweiten Froschherzen Vaguswirkungen auslöste. Dieser

„Vagusstoff“ stimmte in seinen pharmakologischen, physikalischen und chemischen Eigenschaften vollständig mit dem Acetylcholin überein. Mit dem Nachweis von Acetylcholin als natürlichen Bestandteil tierischer Gewebe, wurde seine Identität mit dem Vagusstoff schon fast zur Gewißheit.

In zahlreichen Untersuchungen wurde für die meisten parasymphatisch innervierten Organe gezeigt, daß ein acetylcholinartiger Stoff der chemische Überträger der parasymphatischen Erregung ist.

Die Befunde LOEWIS wurden zum Teil mit anderer Methodik bestätigt durch TEN CATE, PLATTNER, KAHN, HIRSCHBERG, BAIN, STRAUB und SCHOLZ und v. BEZNÁK. Damit und durch LOEWI selbst fanden auch die negativen Resultate und Einwände von ASHER, BOHNENKAMP und NAKAYAMA ihre Erledigung.

Auch am Warmblüterherzen konnte die chemische Übertragung der Parasympathicus-erregung durch einen acetylcholinähnlichen Stoff sichergestellt werden. DUSCHL und WINDHOLZ wiesen im Parabioseversuch an Ratten nach, daß bei Vagusreizung des einen Tieres durch Übertragung des Vagusstoffes mit dem Blute bei der zweiten Ratte Bradykardie auftrat. Andere (DUSCHL, BRINKMANN und VAN DE VELDE, ZUNTZ und GOVAERTS, POPPER und RUSSO und VIALE) konnten für Kaninchen, Katze und Hund zeigen, daß das Herzblut nach Vagusreizung bei Übertragung auf ein zweites Tier oder isoliertes Organ den Blutdruck senkte, die Herzfrequenz verlangsamte und den Magen und Darm erregte. Auch im Durchströmungsversuch glückte die Übertragung des Vagusstoffes von Herz zu Herz (RYLANT, RYLANT und DEMOOR, JENDRASSIK). Am trächtigen Meerschweinchen gelang HANSEN und RECH der Nachweis, daß bei elektrischer Reizung des mütterlichen Vagus durch die Placenta Vagusstoff in den fetalen Kreislauf übertritt und etwa 10 Sekunden nach Eintritt der mütterlichen Bradykardie zu ausgesprochener Pulsverlangsamung des fetalen Herzens führt. Einige Untersucher (ENDERLEN und BOHNENKAMP, PLATTNER, TOURNADE, CHABROL und MALMÉJAC) kamen bei ähnlichen Versuchen zu negativen Resultaten, welche wahrscheinlich durch die rasche Zerstörung des Vagusstoffes im Blut zu erklären sind.

Nach seinem chemischen, physikalischen und pharmakologischen Verhalten mußte der Vagusstoff dem Acetylcholin zumindest sehr nahe stehen. Die Identität beider wurde noch mehr erhärtet durch Übertragungsversuche unter Verwendung des esteraseshemmenden Eserins. Dadurch wurde auch die Annahme hinfällig, daß die Wirkung des Vagusstoffes auf Freiwerden von Kalium (HOWELL, HOWELL und DUKE, ASHER), von oberflächenaktiven Stoffen (BRINKMANN und VAN DE VELDE) oder auf Aciditätsveränderungen (ATZLER und MÜLLER) beruht. Über die Beziehungen zwischen Parasympathicuserregung, Freiwerden von Acetylcholin und Kaliumabgabe besteht noch keine vollständige Klarheit.

An Katzen und Hunden in Chloralosenarkose und mit Eserinvorbehandlung führte nach Durchschneidung der Vagi und der cervicalen Sympathicusnerven die Injektion von 10 mg KCl in die Lingualarterie zu Blutdrucksenkung, welche nach Atropin ausblieb. Die Kaliumwirkung trat nur bei Anwendung von Eserin auf. Im venösen Blut der Speicheldrüse, der Zunge und der künstlich durchströmten Hundextremität war die Kaliumwirkung begleitet von einer Acetylcholinabgabe (FELDBERG und GUIMARAIS). Am Vorhof des Schildkrötenherzens wurde die Kaliumabgabe durch Vagusreizung und Acetylcholin verstärkt, durch Atropin gehemmt. Die Kaliumabgabe soll jedoch nicht mit dem Freiwerden von Acetylcholin, sondern mit den Hemmungsvorgängen in der Vorhofsmuskulatur zusammenhängen (LEHNARTZ).

Unter Eserinwirkung konnte in mannigfacher Versuchsordnung der eindeutige Beweis geliefert werden, daß sowohl bei direkter als auch bei der mehr physiologischen reflektorischen Reizung parasymphatischer Nerven Acetylcholin freigesetzt wird.

Bei Katzen und Hunden tritt nach FELDBERG und KRAYER bei Vagusreizung im Herzvenenblut ein am Blutegelpreparat und am Blutdruck der Katze acetylcholinähnlich

wirkender Stoff auf, dessen Wirkung durch Atropin aufgehoben, durch Einwirkung von Blut zum Verschwinden gebracht wird und bei Eserinzusatz erhalten bleibt. Reflektorische Vagusreizung durch Steigerung des Blutdruckes mittels Adrenalin macht im Hundeherzen (KRAYER und VERNEY) ebenfalls Acetylcholin frei.

Bei der durch Sinusnervenreizung ausgelösten reflektorischen Erweiterung der Mesenterial- und Milzgefäße des Hundes gelingt es in der Durchströmungsflüssigkeit einen acetylcholinartigen Stoff nachzuweisen (GOLLWITZER-MEIER und OTTE). Im Gefäßinhalt ist diese Substanz nur während der Gefäßerweiterung vorhanden. Dagegen kommt sie schon in der normalen Gefäßwand vor und nimmt bei der Gefäßerweiterung stark zu.

An der mit eserinhaltiger Ringerlösung durchströmten Meerschweinchenlunge setzt Vagusreizung während der Reizung und während der darauffolgenden Bronchokonstriktion einen acetylcholinartigen Stoff frei (THORNTON).

Wird das zentrale Ende eines durchschnittenen Vagus oder Phrenicus des Hundes, welches in eine eserinhaltige physiologische Salzlösung eintaucht, elektrisch gereizt, so gibt die Schnittfläche der Nerven einen Stoff ab, der am Blutegelpräparat oder isolierten Kaninchendarm acetylcholinartig wirkt (BERGAMI, BETENCOURT und PAIS). Dieser Stoff soll auch frei werden, wenn physiologische Erregungen die Nerven durchlaufen. Denn bei Unterbrechung der Reizleitung im Nerven (Phrenicus) durch Kälteeinwirkung oder Apnoe infolge künstlicher Beatmung wird kein Acetylcholin ausgeschieden. Auf Wiederherstellung der Reizleitung folgt wieder Acetylcholinabgabe. Es scheint jedoch, daß der durchschnittene Halsvagus von Katzen nur bei unphysiologisch starkem elektrischem Strom, welcher den Nerven zwischen den Elektroden austrocknet und verfärbt, Acetylcholin abgibt (GADDUM, KHAYEL und RYDIN). Nach BINET und MINZ und ROSSINE bewirkt die Reizung ausgeschnittener Vagi nicht vermehrte Abgabe von Acetylcholin, sondern das Freiwerden einer Verstärkersubstanz, welche das Blutegelpräparat für Acetylcholin sensibilisiert, aber nichts mit Eserin zu tun hat.

Für die von LE HEUX erkannte Bedeutung des Acetylcholins für die Darmbewegung liegen zahlreiche experimentelle Hinweise vor. Das Pfortaderblut von eserinbehandelten Tieren (Hund, Katze) enthält einen acetylcholinartigen Stoff, der sich im Milzvenenblut nicht nachweisen läßt (FELDBERG und ROSENFELD, DONNOMAE, DONNOMAE und FELDBERG). Bei der Durchströmung des isolierten Katzendünndarmes mit Ringerlösung von der Arterie aus, erscheint im venösen Abfluß derselbe Stoff (FELDBERG und KWIATKOWSKI). Ähnliche frühere Untersuchungen von FREEMAN, PHILIPPS und CANNON hatten allerdings ein negatives Ergebnis.

Die klarsten Beweise für die chemische Übertragung parasymphatischer Nervenregung stammen von DALE und FELDBERG. Sie stellten fest, daß der durchströmte Hundemagen Acetylcholin abgibt und daß an Hunden mit intaktem Kreislauf und am durchströmten Hundemagen die Acetylcholinmenge bei Vagusreizung auf das Doppelte bis Vierfache ansteigt. Die qualitative und quantitative Analyse auf Acetylcholin geschah an vier verschiedenen Testobjekten (Blutdruck der Katze, Blutegelpräparat, Froschherz und Rectus abdominis) und ergab übereinstimmende Resultate.

Nach nicht ganz eindeutigen Versuchen von VELHAGEN und PLATNER und HINTNER wies ENGELHART nach, daß bei Reizung des N. oculomotorius durch Lichteinwirkung im Kammerwasser des Kaninchens Acetylcholin auftritt. Diese Befunde sind ebenso wie die bereits besprochenen von KRAYER und VERNEY deshalb wichtig, weil hier die Nervenregung nicht durch unnatürliche künstliche Reizung, sondern auf physiologischem Wege durch Reflextätigkeit hervorgerufen wurde.

Untersuchungen an der durchströmten Submaxillardrüse (v. BEZNÁK, BABKIN, GIBBS und WOLFF) hatten zu der Annahme geführt, daß bei Reizung der Chorda tympani ein acetylcholinartiger Stoff in den Kreislauf gelangt. Andere Untersucher (FELDBERG, BABKIN, STAVRAKY und ALLEY, HENDERSON und ROEPKE, GIBBS und SZELOCZEY) konnten diese Annahme an der durchströmten Zunge und Submaxillardrüse und an der Zunge bei intaktem

Kreislauf bestätigen. Wie aus Versuchen an der durchströmten Blase hervorgeht (HENDERSON und ROEFKE) wird bei Reizung des N. pelvici Acetylcholin an die Perfusionsflüssigkeit abgegeben.

Die meisten der durch Erregung postganglionärer parasymphathischer Fasern zustande kommenden Wirkungen können durch Atropin verhindert werden. Einige davon sind atropinresistent. Zu ihnen gehören die Wirkung der motorischen Vagusfasern zum Magen, welche selbst durch hohe Atropingaben nur abgeschwächt, aber nicht aufgehoben wird, die motorischen Vaguswirkungen auf den Darm und die Pelvicuswirkungen auf Blase, Uterus und Retractor penis. Auch die Erregung der gefäßerweiternden Fasern in der Chorda tympani, in den N. erigentes und in den hinteren Wurzeln wird durch Atropin wenig oder gar nicht gehemmt, während die Wirkung von muscarinartigen Pharmaca auf diese Gewebe schon durch kleine Atropingaben unterdrückt wird.

Alle Wirkungen der atropinresistenten Nervenfasern werden jedoch durch Eserin verstärkt. Es ist deshalb die Annahme berechtigt, daß auch diese Nerveneffekte durch Freiwerden von Acetylcholin zustande kommen.

Die bekannte antagonistische Atropinwirkung wird man in anderer Weise als bisher auffassen müssen. Nach GADDUM blockiert Atropin die Wirkungsorte des Acetylcholins oder verdrängt dieses, oder künstlich zugeführte parasymphathisch erregende Stoffe von den Wirkungsorten. In den atropinresistenten Fällen wird vermutlich der Zutritt für Atropin zu den Wirkungsorten in irgendeiner Weise erschwert.

Die Reizung echter sympathischer Nervenfasern ergibt im allgemeinen am Erfolgsorgan die gleichen Wirkungen wie Adrenalin. Eine Reihe dieser Wirkungen wird jedoch nicht durch Adrenalin, dagegen durch bekannte parasymphathisch erregende Pharmaca, wie Pilocarpin, hervorgerufen und durch Atropin gehemmt. Die sympathischen und parasymphathischen Nerven verlaufen allerdings in einzelnen Organen, wie z. B. im Uterus anatomisch vermischt. Man hat damit erklärt, weshalb die Reizung des N. pelvici und hypogastrici keine eindeutigen Ergebnisse liefert. Daneben sind jedoch anatomisch echte sympathische Nerven bekannt, welche durch parasymphathisch erregende Pharmaca wie Pilocarpin erregt, durch Atropin gehemmt und durch Adrenalin nicht beeinflußt werden. Das bekannteste Beispiel hierfür sind die anatomisch-sympathischen, sekretorischen Nerven der Schweißdrüsen der Katze und einiger anderer Säugetiere. Sie sind adrenalinunempfindlich, werden durch Acetylcholin, Pilocarpin und andere parasymphathisch erregende Stoffe erregt und durch Atropin gehemmt. Die scheinbare Ausnahmestellung dieser anatomisch echten sympathischen Nerven fand ihre Aufklärung durch den Nachweis, daß bei ihrer Erregung Acetylcholin gebildet wird.

Im Durchströmungsversuch an der Katzenpfote haben DALE und FELDBERG nachgewiesen, daß bei Reizung des sympathischen Grenzstranges in der Bauchhöhle regelmäßig Acetylcholin frei wird. Die Abgabe von Acetylcholin wurde nicht beobachtet, wenn die Pfotenballen durch Abschnüren aus der Zirkulation ausgeschaltet wurden. Ähnlich verhalten sich die gefäßerweiternden Fasern des Hals-symphathicus zur Gesichtsmuskulatur des Hundes, die gefäßerweiternden sympathischen Fasern zu den Hinterextremitäten des Hundes und die sympathischen Fasern in den Nn. hypogastrici zum Uterus des Hundes. Nach Denervierung der Lippenmuskeln durch Degeneration des N. facialis tritt beim Hunde nach Reizung des Hals-symphathicus neben Gefäßerweiterung der Buccolabialschleimhaut eine Kontraktur der Lippenmuskulatur auf (ROGOWICZ), welche nach EULER und GADDUM ebenfalls auf Freiwerden von Acetylcholin beruht. BÜLBRING und BURN haben das Freiwerden von Acetylcholin in den mit eserinhaltiger Lockelösung durchströmten Hinterextremitäten des Hundes bei geeigneter Reizung der sympathischen Fasern nachgewiesen.



Die Untersuchung des SHERRINGTONSchen Phänomens (= Kontraktur bei Ischiadicusreizung mehrere Wochen nach Durchschneidung der dorsalen und ventralen Wurzeln von L<sub>5</sub> bis S<sub>2</sub>) durch dieselben Autoren ergab, daß die Kontraktur bei Hunden und Katzen regelmäßig auch nach Reizung des sympathischen Grenzstranges vor allem nach Eserin auftritt. Die Spannungswerte wurden durch Eserin gesteigert; nach großen Ergotoxingaben bewirkte Adrenalin ein langsames und anhaltendes Ansteigen der Spannung. Hierher gehört wohl auch die Beobachtung von MALMÉJAC und HAIMOVICI, daß die nach kurz-dauernder Abklemmung (1—3 Sekunden) der Art. femoralis auftretende Gefäßerweiterung durch eine intraarterielle Eserininjektion verstärkt, durch Atropin unterdrückt wird. Die Reizung der Nn. hypogastrici bei eserinisierten Hunden führt nach SHERIF zum Freiwerden von Acetylcholin im Uterus. Die in Betracht kommenden Fasern waren postganglionäre, denn Nicotin hob die Wirkung nicht auf. Auch die sympathischen Nerven der Iris des Teleostiers *Uranoscopus* scheinen sich ähnlich zu verhalten (YOUNG).

Nach diesen Ergebnissen kann als gesichert gelten, daß die bei Reizung gewisser anatomisch echter sympathischer Nerven auftretenden Wirkungen auf dem Freiwerden von Acetylcholin beruhen. Die Bildung von Acetylcholin als chemischer Nervenreizstoff ist demnach nicht nur auf sog. parasymphatische Nerven beschränkt.

DALE hat deshalb statt der üblichen Einteilung der vegetativen Nerven in parasymphatische und sympathische die Bezeichnung cholinergische und adrenergische Nerven empfohlen. Bereits LANGLEY hatte zur Überbrückung der Schwierigkeiten der alten Nomenklatur die Benennung „Cholinophil“ und „Adrenophil“ vorgeschlagen. Cholinergische Nerven sind nach DALE solche, deren Wirkungen durch einen Stoff wie Acetylcholin, adrenergische Nerven solche, deren Wirkungen durch einen Stoff wie Adrenalin übertragen werden. Nach den bisher vorliegenden Befunden sind cholinergisch 1. wahrscheinlich alle postganglionären parasymphatischen Nerven, 2. die postganglionären sympathischen Nerven zu den Schweißdrüsen, Gefäßen und zum Uterus gewisser Tiere. Dazu kommen 3. wahrscheinlich alle präganglionären autonomen Nerven und 4. die motorischen Nerven zu den quergestreiften Muskeln.

Den ersten Hinweis für einen cholinergischen Mechanismus in präganglionären sympathischen Nerven erbrachten FELDBERG und Mitarbeiter. Sie zeigten, daß Reizung der präganglionären Fasern des Splanchnicus bei geeigneter Versuchsanordnung im Nebennierenmark Acetylcholin freimacht, dessen Bildung im kausalen Zusammenhang zur Adrenalinabsonderung steht. Durch weitere experimentelle Befunde konnte die Beteiligung des Acetylcholins an der Erregungsübertragung in den Synapsen gestützt werden.

Während normalerweise im Blut der Vena pancreatico-duodenalis des Hundes kaum Acetylcholin vorkommt, findet bei Reizung des N. splanchnicus eine vermehrte Abgabe statt, welche durch Ergotamin noch beträchtlich gesteigert wird (GAYET und MINZ).

Bereits früher hatte KIBJAKOW gefunden, daß am durchströmten obersten Halsganglion der Katze bei Reizung des Halssymphaticus in der Durchströmungsflüssigkeit ein Stoff auftrat, der bei Einspritzung als Reiz auf die Ganglienzellen — als Test diente die Zurückziehung der Nickhaut — wirkte. Außerdem war durch Untersuchungen von WITANOWSKI und CHANG und GADDUM gezeigt worden, daß der sympathische Grenzstrang und seine Ganglien mehr extrahierbares Acetylcholin enthielten als andere Gewebe. Die Nachprüfung der KIBJAKOWSchen Befunde durch FELDBERG und GADDUM ergab, daß bei Verwendung kleiner Eserinmengen zur Ausschaltung der Cholinesterase aus dem durchströmten obersten Halsganglion bei Reizung des Halssymphaticus bis zu 100  $\gamma$  Acetylcholin pro Liter freigesetzt wurden. Das Acetylcholin tritt nur dann auf, wenn in präganglionären Fasern Erregungen bis zur Synapse verlaufen. Erregung der präganglionären und postganglionären Fasern und der Ganglienzellen selbst macht kein Acetylcholin frei (FELDBERG und VARTIAINEN).

Bei längerdauernder elektrischer Reizung der präganglionären Fasern des Ganglion cervicale steigt der Acetylcholingehalt in der eserinhaltigen Perfusionsflüssigkeit in den ersten Minuten stark an und fällt nach 20—60 Minuten stark ab. Die unter Eserinwirkung freier werdende Acetylcholinmenge kann die Ganglienzellen teilweise lähmen. Wie bereits früher erwähnt, findet während der Reizung wahrscheinlich eine Acetylcholinsynthese statt, welche durch Eserin nicht beeinflußt wird (BROWN und FELDBERG).

Die Bildung eines Cholinesters im Ganglion mesentericum inferius nach Reizung der präganglionären Fasern ist ebenfalls wahrscheinlich (BARSOUM, GADDUM und KHAYYEL).

Gewisse klinische Beobachtungen am Menschen nach Injektion von Acetylcholin in den Hirnventrikel (HENDERSON und WILSON) lassen den Schluß zu, daß Acetylcholin normalerweise auch in den zentralen Synapsen frei wird. Tierexperimentelle Ergebnisse sprechen in gewissem Grade für diese Annahme.

In Extrakten aus den Basalganglien und dem Hirnstamm wurde Acetylcholin gefunden (DIKSHIT, CHANG und GADDUM, BARSOUM). Der geringe Acetylcholingehalt des überlebenden Kaninchenrückenmarks nimmt nach kurzer elektrischer Reizung zu, bei Wiederholung der Reizung nach 20, 30 und 40 Minuten oder am frischen Rückenmark erstmalig nach 20 Minuten bleibt die Acetylcholinbildung aus (MINZ). Die Injektion kleinster Acetylcholinmengen in den Seitenventrikel des Großhirns der Katze verändert nach DIKSHIT die Atmung und Herztätigkeit ähnlich wie zentrale Vagusreizung. Im gleichen Sinne sprechen andere Versuche mit lokaler Applikation oder intraventrikulärer Injektion von Acetylcholin (SUH, WANG und LIM, SILVER und MORTON). Nach starker zentraler Reizung der Vagi tritt Acetylcholin im Liquor cerebrospinalis auf. In der Medulla oblongata kommt es nach Reizung der Wand der Aorta abdominalis von Kaninchen zu einer beträchtlichen Vermehrung des Acetylcholingehaltes (HOFF und PICHLER). Letztere kommt zustande durch Reizung periarterieller Nerven, welche in der Gefäßwand von Aorta, Carotis communis und interna, Circulus arteriosus Willisii und Art. basilaris zur Medulla verlaufen.

DALE nimmt an, daß jede präganglionäre Erregung beim Erreichen der Synapse eine kleinste Acetylcholinmenge freimacht, welche sofort die Ganglienzelle erreicht, erregt und wieder verschwindet. Die Verstärkung der Wirkung einer Gruppe von submaximalen Reizen durch kleine Eserinmengen beruht wahrscheinlich darauf, daß unter dem Eserinschutz Acetylcholin auch zu benachbarten Zellen in zur Erregung genügender Menge diffundieren kann. Große Eserindosen wirken wie direkt zugeführtes Acetylcholin nicotinartig lähmend auf die Ganglienzellen. Auch dann macht präganglionäre Erregung an den Synapsen noch Acetylcholin frei (BROWN und FELDBERG).

Gegen die DALESche Annahme einer humoralen Erregungsübertragung von den prä- auf die postganglionären sympathischen Fasern durch Acetylcholin wendet ECCLES ein, daß die Cholinesterase zu langsam wirke. Das sehr schnelle Verschwinden des Übertragungstoffes an der Synapse — z. B. beim Durchgang einer einzelnen Erregungswelle — könne damit nicht erklärt werden. Auf Grund der zahlreich vorliegenden Befunde soll auch die Erregung intrazentraler Synapsen nicht humoral, sondern durch Aktionsströme der an den Ganglienzellen endenden Dendriten zustande kommen. Ebenso wird die Erregungsübertragung von den vegetativen Nerven auf die glatte Muskulatur ohne Beteiligung des Acetylcholins für möglich gehalten.

Nach allem ist es jedoch sehr wahrscheinlich, daß die Übertragung der Erregung einer präganglionären Faser auf eine postganglionäre Faser an der Synapse durch Vermittlung des Acetylcholins geschieht. Auch die nicotinartige Wirkung des Acetylcholins findet dabei eine hinreichende Erklärung.

Für die cholinergische Natur der motorischen Nerven zur quergestreiften Muskulatur liegt zwar noch kein lückenloser Beweis, aber eine Anzahl von

gewichtigen Hinweisen vor. Schon die Wirkung des Acetylcholins auf die quergestreiften Muskeln (RIESSER und NEUSCHLOSS) läßt daran denken. Die unvollständige Übereinstimmung zwischen der Muskelkontraktion durch maximale Nervenreizung und der Acetylcholincontraktur — verschiedene Schnelligkeit und maximale Spannung der Contraktur — läßt sich zwanglos durch die verschiedene Art der Einwirkung erklären.

Bei Nervenreiz muß mit einer intracellulären Acetylcholinbildung gerechnet werden, während bei der Acetylcholincontraktur die Einwirkung von außen oder von den Gefäßen aus geschieht. Wird jedoch Acetylcholin genügend rasch in die leeren Arterien des Katzengastrocnemius injiziert, so laufen nach BROWN und FELDBERG die Muskelkontraktionen etwa halb so schnell ab als bei maximaler Nervenreizung. Die Muskelspannung ist aber schon bei Injektion von 2  $\gamma$  Acetylcholin ebenso groß wie bei maximaler Nervenreizung und erreicht bei 10 und 20  $\gamma$  eine mehrmals höhere Spannung. Curare unterdrückt die schnellen Acetylcholincontraktionen des normalen Muskels leichter als die Kontraktion auf Nervenreiz. Atropin hat keinen Einfluß darauf. 0,2—0,3 mg Eserin pro Kilogramm verstärken an der spinalen Katze die Einzelzuckung auf einen maximalen Induktionsschlag zu einem unvollkommenen Tetanus, dessen Spannung doppelt so groß und größer ist als die Spannung bei Einzelkontraktionen. Direkte Reizung des denervierten oder curaresierten Muskels durch Induktionsschläge wird durch Eserin nicht beeinflusst. Für das verschiedene Verhalten des normalen und denervierten Muskels gegenüber Acetylcholin ist wahrscheinlich die Abnahme des Esterasegehaltes im denervierten Muskel verantwortlich (MARTINI und TORDA). Sie macht das Anwachsen der Acetylcholinempfindlichkeit des Säugetier- und Vogel Muskels etwa eine Woche nach der Nervendurchschneidung, die pseudomotorische Contraktur von VULPIAN-HEIDENHAIN-SHERRINGTON und die fibrillären Zuckungen des denervierten Muskels verständlich.

Auch die parasympathische Innervation mancher quergestreifter Muskeln — Oesophagus, Sphincteren der Vogeliris, äußere Darmmuskelschicht der Schleie — weist in die gleiche Richtung. Diese quergestreiften Muskeln reagieren auf Acetylcholin ebenso wie auf Reizung der parasympathischen Nerven. Die motorischen Nervenendigungen werden durch Curare wie bei anderen motorischen Nerven gelähmt und bleiben durch Atropin unbeeinflusst. Schließlich ergaben Regenerationsversuche, daß präganglionäre sympathische, parasympathische und motorische Fasern für die quergestreifte Muskulatur sich gegenseitig ersetzen können (LANGLEY, LANGLEY und ANDERSON). Dasselbe gilt für präganglionäre oder motorische Fasern zur quergestreiften Muskulatur und postganglionäre Fasern des parasympathischen Systems (ANDERSON). Zwischen den zur quergestreiften Muskulatur ziehenden motorischen Fasern und den cholinergischen vegetativen Fasern besteht eine weitgehende funktionelle Übereinstimmung. Dazu kommen experimentelle Befunde.

Der erste Hinweis für die cholinergische Natur der motorischen Nerven zur quergestreiften Muskulatur ist wohl die Beobachtung von ZUCKER, daß die elektrische Reizschwelle des Froschmuskels durch Eserin herabgesetzt wird. Das Freiwerden eines acetylcholinartigen Stoffes bei Reizung des gemischten Nerven zum Froschmuskel (HESS, SHIMIDZU, BRINKMANN und RUTER) und bei Reizung der hinteren Wurzeln der Lumbalnerven (TEGGS) ist wiederholt wahrscheinlich gemacht worden. Eindeutiger sind die Befunde von DALE und FELDBERG: An der mit eserinhaltiger Lockelösung durchströmten Zunge kam es nach Reizung des durch Degeneration von den sympathischen Fasern befreiten Hypoglossus zur Abgabe von Acetylcholin. Allerdings enthielt der Hypoglossus noch einige sensible Fasern aus dem Vagusganglion, dem 2. Cervicalganglion und einem rudimentären Hypoglossusganglion. An der durchströmten Muskulatur der Katze (Zunge, Gastrocnemius, Quadriceps extensor femoris), des Hundes (Gastrocnemius und Quadriceps extensor femoris) und des Frosches (Gastrocnemius) kamen DALE, FELDBERG und VOGT zu dem gleichen Ergebnis: Durch Reizung der vorderen Spinalwurzeln — nach Exstirpation des abdominalen sympathischen Grenzstranges — trat in der eserinhaltigen Lockelösung Acetylcholin auf. Wahrscheinlich wurden

in diesem Falle nur motorische Fasern gereizt. Direkte Reizung des Muskels oder des nur seiner autonomen Nerven beraubten Muskels hatte denselben Effekt. Bei vollkommener Entnervung des Muskels fand keine Acetylcholinabgabe statt. Nach Curare wurde trotzdem Acetylcholin frei. Bei Unterbrechung der Nervenleitung durch Erschöpfung führte weder Reizung der Nerven noch des Muskels zu Acetylcholinbildung. Zu ähnlichen Ergebnissen gelangten FELDBERG und SCHRIEVER an der enthäuteten Froschextremität.

Die Ermüdungskurve des mit Eserin-Ringerlösung durchströmten Gastrocnemius zeigt weder stärkere Kontraktur neigung noch verzögerte Abnahme der Hubhöhen. Der auf elektrische Reize fast nicht mehr reagierende Muskel wird durch Acetylcholin noch kontrahiert. Dieses Verhalten ist nach KRUTA mit der Annahme einer Erregungsübertragung vom Nerven zum Muskel durch Acetylcholin nicht in Einklang zu bringen.

Als klinischen Hinweis auf die Erregungsübertragung durch Acetylcholin an motorischen Nerven erwähnt GADDUM die Besserung der Erscheinungen bei Myasthenia gravis durch das esterasehemmende Eserin und Prostigmin (WALTER, PRITCHARD, LAURENT).

Die endgültige Bestätigung der Erregungsübertragung auf die quergestreifte Muskulatur durch Acetylcholin steht zweifellos noch aus. ECCLES hält die Frage auch unter Berücksichtigung aller bekannten Tatsachen noch für ungeklärt.

Interessant ist in diesem Zusammenhang eine von LAPIQUE geäußerte Hypothese. Danach ist Acetylcholin der besondere Reiz, der in der neuromuskulären Endplatte gebildet wird und notwendig ist für die einheitliche Reaktion des „Myons“, der kleinsten funktionellen Einheit des Muskels. Acetylcholin bildet eine Art Relais, das die Fortpflanzung der Erregung auf die ganze Masse des Myons vermittelt.

Für die Erregungen in den sensorischen Nervenfasern ist wahrscheinlich ebenfalls ein chemischer Übertragungsmechanismus verantwortlich zu machen. Durch welchen Stoff die auf antidromen Erregungen und Axonreflexen beruhenden gefäßerweiternden Reaktionen übertragen werden, ist vorläufig unbekannt. Der Nachweis eines acetylcholinartigen Stoffes ist bisher nicht gelungen (GOLLWITZER-MEIER und OTTE). Dasselbe gilt für die Übertragung von Erregungen sensibler Fasern in den zentralen Synapsen. Gegen Acetylcholin als Überträger sprechen die Ergebnisse von Regenerationsversuchen (LANGLEY und ANDERSON).

Auch ohne Vermittlung von Nerven und Nervenendigungen kann Acetylcholin pharmakologische Wirkungen entfalten. Der plexusfreie Muskelstreifen des Kaninchendünndarmes (GASSER), das nervenfreie Amnion des Huhnes (BAUER), der Magenblindsack und die Jejunumschlinge nach degenerativer Nervendurchschneidung und das nervenlose Hühnerembryonenherz (BURNIER, HSU, CULLIS und LUCAS) reagieren in typischer Weise auf Acetylcholin. Neben seinen nervös bedingten Gefäßwirkungen besitzt Acetylcholin auch allgemeine vasodilatatorische Eigenschaften.

Gegen die physiologische Bedeutung des Acetylcholins können nach dem fast lückenlosen Beweismaterial kaum mehr grundsätzliche Zweifel erhoben werden. Acetylcholin ist der körpereigene Wirkstoff, welcher die Erregungen cholinergischer Nerven humoral weiterleitet und auf Erfolgsorgane überträgt. Es ist damit an allen physiologischen und pathologischen Vorgängen — vasomotorische Reaktionen, Drüsentätigkeit, Funktion glattemuskuliger Organe und wahrscheinlich der quergestreiften Muskulatur — beteiligt, welche durch Erregung cholinergischer Nerven zustande kommen. Seine direkten Organwirkungen deuten darauf hin, daß es auch eine Rolle spielt bei gewissen lokalen, nicht nervös bedingten Reaktionen. Dies mag der Fall sein bei solchen Vorgängen, welche als Folge einer stärkeren Irritation, Verletzung oder Zerstörung von

Zellen und Gewebe zustande kommen, wobei aktives Acetylcholin aus seinen noch unbekanntem Vorstufen freigesetzt werden kann. Wegen seiner intravitalen Labilität ist dabei im allgemeinen nicht zu erwarten, daß wirksame Acetylcholinmengen in den allgemeinen Kreislauf gelangen und Fernwirkungen entfalten.

### Literatur.

#### 1. Histamin.

- ACKERMANN, D.: Über den bakteriellen Abbau des Histidins. *Z. physiol. Chem.* **65**, 504 (1910).  
 — u. FR. KUTSCHER: Die physiologische Wirkung einer Secalebase und des Imidazolyl-äthylamins. *Z. Biol.* **54**, 387 (1910).  
 ANREP, G. V.: L'histamine du sang en rapport avec la contraction musculaire. *Bull. Acad. Méd. Roumanie* **1**, 331 (1936).  
 — and G. S. BARSOUM: Appearance of histamine in the venous blood during muscular contraction. *J. of Physiol.* **85**, 409 (1935).  
 — — and M. TALAAT: Liberation of histamine by the heart muscle. *J. of Physiol.* **86**, 431 (1936).  
 — and E. VAN SAALEFELD: The blood flow through the skeletal muscle in relation to its contraction. *J. of Physiol.* **85**, 375 (1935).  
 ARONSON, H.: I. Über Anaphylatoxin und Bakteriengifte. II. Weitere Untersuchungen über Anaphylaxie und Bakteriengifte. *Berl. klin. Wschr.* **1912 I**, 204, 642.  
 BARGER, G. and H. H. DALE:  $\beta$ -Iminazolylethylamine and the other active principles of ergot. *Proc. chem. Soc.* **26**, 128 (1910). — *Trans. chem. Soc.* **97**, 2592 (1910). — *Zbl. Physiol.* **24**, 885 (1910).  
 — —  $\beta$ -Imidazolylethylamine, a depressor constituent of intestinal mucosa. *J. of Physiol.* **41**, 499 (1911).  
 BARSOUM, G. S. and J. H. GADDUM: The pharmacological estimation of histamine and adenosine in blood. *J. of Physiol.* **85**, 1 (1935).  
 — — The liberation of histamine during reactive hyperaemia. *J. of Physiol.* **85**, 13 (1935).  
 — — The effect of cutaneous burns on the blood histamine. *Clin. Sci.* **2**, 357 (1936).  
 — and F. H. SMIRK: Observations on the histamine yielding substance in the plasma and red cells of normal human subjects and of patients with congestive heart failure. *Clin. Sci.* **2**, 337 (1936).  
 — — Observations on the increase in the concentration of a histamine — like substance in human venous blood during a period of reactive hyperaemia. *Clin. Sci.* **2**, 353 (1936).  
 BARTOSCH, R.: Über die Herkunft des Histamins bei der Anaphylaxie des Meerschweinchens. *Klin. Wschr.* **1935 I**, 307.  
 — Über die Freisetzung von Histamin durch chemisch bekannte Substanzen. *Naunyn-Schmiedebergs Arch.* **181**, 176 (1936).  
 — W. FELDBERG u. E. NAGEL: Das Freiwerden eines histaminähnlichen Stoffes bei der Anaphylaxie des Meerschweinchens. *Pflügers Arch.* **230**, 129 (1932).  
 — — — Die Übertragung der anaphylaktischen Lungenstarre auf die Lunge normaler Meerschweinchens. *Pflügers Arch.* **230**, 674 (1932).  
 — — — Weitere Versuche über das Freiwerden eines histaminähnlichen Stoffes aus der durchströmten Lunge sensibilisierter Meerschweinchens beim Auslösen einer anaphylaktischen Lungenstarre. *Pflügers Arch.* **231**, 616 (1933).  
 BEST, C. H., H. H. DALE, H. W. DUDLEY and W. V. THORPE: The nature of the vaso-dilator constituents of certain tissue extracts. *J. of Physiol.* **62**, 397 (1927).  
 — and E. W. MCHENRY: The inactivation of histamine. *J. of Physiol.* **70**, 349 (1930).  
 BIEDL, A. u. R. KRAUS: Experimentelle Studien über Anaphylaxie. *Wien. klin. Wschr.* **1910 I**, 385.  
 BINET, L. et M. MARQUIS: La destruction de l'histamine par le poumon. *C. r. Soc. Biol. Paris* **118**, 1285 (1935).  
 BLOCH, W. u. H. PINÖSCH: Die Umwandlung von Histidin in Histamin im tierischen Organismus. *Z. physiol. Chem.* **231**, 236 (1936).  
 BUSSON, B. u. P. KIRSCHBAUM: Studien über Anaphylaxie. *Zbl. Bakter. Orig.* **65**, 504 (1912).  
 COCA, A. F.: The site of reaction in anaphylactic shock. *Z. Immun.forsch.* **20**, 622 (1914).

- DALE, H. H.: The anaphylactic action of plain muscle in the guinea pig. *J. of Pharmacol.* **4**, 167 (1912/13).
- Anaphylaxis. *Bull. Hopkins Hosp.* **31**, 310 (1920).
- Some chemical factors in the control of the circulation, Croonian Lectures. *Lancet* **1929 I**, 1179, 1233, 1285.
- and P. P. LADLAW: The physiological action of  $\beta$ -iminazolyethylamine. *J. of Physiol.* **41**, 318 (1910).
- — Histamine shock. *J. of Physiol.* **52**, 355 (1919).
- DALY, J. DE B., S. PEAT and H. SCHILD: The release of a histamine-like substance from the lungs of guinea-pigs during anaphylactic shock. *Quart. J. exper. Physiol.* **25**, 33 (1935).
- and H. SCHILD: Inactivation by histaminase preparations of the histamine-like substance recovered from lungs during anaphylactic shock. *J. of Physiol.* **83**, 3 (1934).
- DOERR, R.: Die Anaphylaxieforschung im Zeitraum von 1914—1921. *Erg. Hyg.* **5**, 71 (1922).
- DRAGSTEDT, C. A. and FR. B. MEAD: The role of histamine in canine anaphylactic shock. *J. of Pharmacol.* **57**, 419 (1936).
- DZINICH, A. u. M. PÉLY: Experimentelle Untersuchungen über die Analogie des Histamin- und des anaphylaktischen Shocks. I.—IV. *Mitt. Naunyn-Schmiedebergs Arch.* **175**, 359 (1934).
- ELLINGER, FR.: Über die Entstehung eines den Blutdruck senkenden und den Darm erregenden Stoffes aus Histidin durch Ultraviolettbestrahlung. *Naunyn-Schmiedebergs Arch.* **136**, 129 (1928).
- FELDBERG, W. u. E. SCHILF: Histamin. Berlin: Julius Springer 1930.
- FLURY, F.: Das Problem der Darmgifte. *Ges. Vortr. ärztl. Fortbildgsk. Bad Kissingen*, S. 33. Würzburg: C. J. Becker 1928.
- FRIEDBERGER, E.: Über die Folgen der Einspritzung von artfremdem Serum, von Giften und von Antiseris in der Carotis zentralwärts. *Berl. klin. Wschr.* **1921 I**, 221.
- u. H. LANGER: Über Anaphylaxie. XXXI. *Mitt. Gelingt es, aus Histidin durch Einwirkung von normalem Serum ein nach Art des Anaphylatoxins wirkendes Spaltprodukt zu erhalten?* *Z. Immunforsch.* **15**, 528 (1912).
- GADDUM, J. H.: Gefäßerweiternde Stoffe der Gewebe. Leipzig: Georg Thieme 1936.
- GEBAUER-FUELNIEG, E., C. A. DRAGSTEDT and R. B. MULLENIX: A physiologically active substance appearing during anaphylactic shock. *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **29**, 1084 (1932).
- GUGGENHEIM, M. u. W. LÖFFLER: Biologischer Nachweis proteinogener Amine in Organextrakten und Körperflüssigkeiten. *Biochem. Z.* **72**, 303 (1916).
- GUTTENTAG, O. E.: Histamin und histaminartige Substanzen im Blut. *Naunyn-Schmiedebergs Arch.* **162**, 727 (1931).
- HANKE, M. T. and K. K. KÖSSLER: The quantitative colorimetric estimation of histamine in protein and protein-containing matter. *J. of biol. Chem.* **43**, 527, 543 (1920).
- HARE, R.: An experimental investigation into the vascular reactions of the susceptible skin to protein. *Heart* **13**, 227 (1926).
- HARMER, J. M. and K. E. HARRIS: Observations on the vascular reactions in man in response to histamine. *Heart* **13**, 381 (1926).
- HEINSEN, H. A.: Untersuchungen über die Tyraminwirkung im Organismus des Warmblüters. *Z. physiol. Chem.* **245**, 1 (1936).
- u. H. J. WOLF: Tyramin als blutdrucksteigernde Substanz beim blossen Hochdruck. *Z. klin. Med.* **128**, 213 (1935).
- HEUBNER, W. u. H. BACHMANN: Über die Freisetzung von Histamin durch Quecksilber. *Klin. Wschr.* **1937 I**, 279.
- HOLT, J. C.: On traumatic shock and death by burns. *Amer. J. Physiol.* **90**, 392 (1929).
- HOGGEN, L. T. and W. SCHLAPP: Studies on the pituitary. III. The vasomotor activity of pituitary extracts throughout the vertebrate series. *Quart. J. exper. Physiol.* **14**, 229 (1924).
- — and A. D. MACDONALD: Studies on the pituitary. IV. Quantitative comparison of pressor activity. *Quart. J. exper. Physiol.* **14**, 301 (1924).
- HOLTZ, P.: Die Entstehung von Histamin durch Bestrahlung. *Klin. Wschr.* **1933 I**, 1613.
- Die Entstehung von Histamin aus Histidin durch Bestrahlung. *Naunyn-Schmiedebergs Arch.* **175**, 97 (1934).

- HOLTZ, P.: Histaminbildung aus Histidin durch Ascorbinsäure. *Naturwiss.* **25**, 14 (1937).
- u. R. HEISE: Über die Entstehung von Histamin aus Histidin durch Ascorbinsäure und Sulphydrylkörper. *Naunyn-Schmiedebergs Arch.* **186**, 269 (1937).
- — Über Histaminbildung im Organismus. *Naunyn-Schmiedebergs Arch.* **186**, 377 (1937).
- HOSOYA, KIYOSHI: Über die Beziehung zwischen Histamin oder histaminähnlichen Substanzen und der Anaphylaxie. *Jap. J. of Dermat.* **36**, 195 (1934); deutsche Zusammenfassung S. 37. 1934.
- ISOBE, TAISUKE: Die histaminähnlichen Substanzen bei Dermatitis artificialis. *Jap. J. of Dermat.* **39**, 272; deutsche Zusammenfassung S. 32. 1935.
- JÜRGENSOHN, E.: Die Wirkung von frischem und defibriniertem Blut auf den Meerschweinchendünndarm. *Naunyn-Schmiedebergs Arch.* **162**, 739 (1931).
- KELLAWAY, CH. H.: Snake venoms. II. Their peripheral action. *Bull. Hopkins Hosp.* **60**, 18 (1937).
- KIOTO, G.: Zit. bei W. FELDBERG u. E. SCHILF: Histamin. Berlin: Julius Springer 1930.
- KROGH, A.: Anatomie und Physiologie der Capillaren, 2. Aufl. Berlin: Julius Springer 1929.
- KUYER, A. u. J. A. WIJSENBECK: Über Entgiftungserregung und Entgiftungshemmung. *Pflügers Arch.* **154**, 16 (1913).
- LEWIS, TH.: Die Blutgefäße der menschlichen Haut. Berlin: S. Karger 1929.
- LOOS, H. O.: Über die Beziehungen des Histamins zur Entzündung. II. Der Nachweis der Vermehrung eines histaminähnlichen Stoffes in der entzündeten Kaninchenhaut. *Arch. f. Dermat.* **164**, 199 (1931).
- MACGREGOR, R. G. and S. PEAT: The histamine-histaminase system in the isolated perfused kidney-lung preparation. *J. of Physiol.* **77**, 310 (1933).
- and W. V. THORPE: The quantitative extraction of histamine from tissues by electro-dialysis. *Biochemic. J.* **27**, 1394 (1933).
- MANWARING, W. H., V. HOSEFIAN, F. L. O'NEIL and H. B. MOY: Hepatic reactions in anaphylaxis. *J. of Immun.* **10**, 575 (1925).
- MARCOU, J. u. ATANASIU-VERGU: Das Histamin im Blut bei Gebärenden. *Bull. Acad. Méd. Roumanie* **3** (2), 359 (1937). *Ref. Chem. Zbl.* **1937 II**, 1391.
- G. COMSA u. D. CHIRICEANO: Verminderung der Blutmenge und Histamin. *Bull. Acad. Méd. Roumanie* **3** (2), 353 (1937). *Ref. Chem. Zbl.* **1937 II**, 1391.
- u. N. GINGOLD: Die Verteilung des Histamins im menschlichen Blut. *Bull. Acad. Méd. Roumanie* **3** (2), 347 (1937). *Ref. Chem. Zbl.* **1937 II**, 1391.
- MARTENS, W.: Über das Vorkommen von Histamin oder histaminähnlichen Stoffen im Blut bei Pankreasnekrose. *Diss. Jena* 1934.
- MORI, NOBUTANE: Über die Wirkungsweise von Histaminase. *Okayama-Igakkaï-Zasshi (jap.)* **47**, 413; deutsche Zusammenfassung S. 413. 1935.
- OEHME, C.: Über die Wirkungsweise des Histamins. *Naunyn-Schmiedebergs Arch.* **72**, 76 (1913).
- O-SHAUGNESSY, L. and D. SLOME: Etiology of traumatic shock. *Brit. J. Surg.* **22**, 589 (1935).
- PARHON, C. C. u. N. GINGOLD: Der Histamingehalt des venösen Blutes mit und ohne Kreislaufzusammenziehung. *Bull. Acad. Méd. Roumanie* **3** (2), 371 (1937). *Ref. Chem. Zbl.* **1937 II**, 1391.
- POPIELSKI, L.:  $\beta$ -Imidazolyläthylamin und die Organextrakte. Erster Teil:  $\beta$ -Imidazolyläthylamin als mächtiger Erreger der Magendrüsen. *Pflügers Arch.* **178**, 214 (1920).
- ROCA, J.: On the relative amounts of depressor and broncho-constrictor substance obtainable from the anterior and posterior lobes of the fresh pituitary gland. *J. of Pharmacol.* **18**, 1 (1921).
- SCHILD, H.: Histamine release and anaphylactic shock in isolated lungs of guinea pigs. *Quart. J. exper. Physiol.* **26**, 165 (1936).
- SCHMIDT, G. W. u. A. STÄHELIN: Histaminempfindlichkeit und anaphylaktische Reaktionen. *Z. Immun.forsch.* **60**, 222 (1929).
- SCHMIDT, R.: Darstellung und chemischer Nachweis einiger kreislaufwirksamer Stoffe. *Erg. Hyg.* **16**, 99 (1934).
- SCHULTZ, W. H.: Physiological studies in anaphylaxis. II. Reaction of smooth muscle from guinea-pigs rendered tolerant to large doses of serum. *J. of Pharmacol.* **2**, 221 (1910).

- SHARPEY-SCHÄFER, E. A. and A. D. MACDONALD: The action of extracts of the posterior lobe of the pituitary body on the pulmonary circulation. *Quart. J. exper. Physiol.* **16**, 251 (1926).
- SIMONART, A.: Etude expérimentale sur la toxémie traumatique et la toxémie des grands brûlés. *Arch. internat. Pharmacodynamie* **37**, 269 (1930).
- SIMONDS, J. P. and W. W. BRANDES: The effect of mechanical obstruction of the hepatic veins upon the outflow of lymph from the thoracic duct. *J. of Immun.* **13**, 1 (1927).
- STEGGERDA, FR. R., H. E. ESSEX and FR. C. MANN: The inactivation of histamine in perfused organs. *Amer. J. Physiol.* **112**, 70 (1935).
- TARRAS-WAHLBERG, B.: Über den Histamingehalt der Haut nach Ultraviolettbestrahlung. *Klin. Wschr.* **1937 I**, 958.
- THORPE, W. V.: The isolation of histamine from the heart. *Biochem. J.* **24**, 626 (1930).
- TINEL, J. et G. UNGAR: Vasodilatation et libération locale de substances histaminiques. *C. r. Soc. Biol. Paris* **118**, 1148 (1935).
- et A. GROSSIORD: Libération de substances histaminiques dans l'embolie cérébrale expérimentale. *C. r. Soc. Biol. Paris* **119**, 702 (1935).
- TRENDELENBURG, P.: Die Hormone, Bd. I, S. 133. Berlin: Julius Springer 1929.
- UNDERHILL, F. P. and M. E. FISK: Studies on the mechanism of water exchange in the animal organism. The composition of edema fluid resulting from a superficial burn. *Amer. J. Physiol.* **95**, 330 (1930).
- UNGAR, G.: Demonstration de la mise en liberté de substances histaminiques. Transmission neurohumorale histaminique. *J. Physiol. et Path. gén.* **34**, 77 (1936).
- M. R. ZERLING et A. POCOULÉ: Sur la nature histaminique de la substance libérée par l'excitation antidromique des nerfs sensitifs. *C. r. Soc. Biol. Paris* **118**, 778 (1935).
- WENZEL, A.: Zur physiologischen und pathologischen Bedeutung „adenosinartiger“ Stoffe. *Inaug.-Diss. Münster i. Westf.* 1932.
- WERLE, E.: Über die Bildung von Histamin aus Histidin durch tierisches Gewebe. *Biochem. Z.* **288**, 292 (1936).
- u. E. HERRMANN: Über die Bildung von Histamin aus Histidin durch tierisches Gewebe. *Biochem. Z.* **291**, 106 (1937).
- u. G. MENNICKEN: Über die Bildung von Tryptamin aus Tryptophan und von Tyramin aus Tyrosin durch tierisches Gewebe. *Biochem. Z.* **291**, 325 (1937).
- WOLF, H. J. u. H. A. HEINSEN: Tyramin und Nierendurchblutung. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch.* **179**, 15 (1935).
- ZIPF, K.: Die Austauschbindung als Grundlage der Aufnahme basischer und saurer Fremdstoffen in die Zellen. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch.* **124**, 259, 286 (1927).
- Unveröffentlichte Versuche.
- Die Bedeutung der „adenosinartigen“ Stoffe für physiologische und pathologische Kreislaufvorgänge. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch.* **167**, 60 (1932).
- u. A. GEBAUER: Enthält die Kaninchenniere eine Histidin-Decarboxylase? *Klin. Wschr.* **1937 I**, 754. — *Naunyn-Schmiedeberg's Arch.* im Druck.
- — Über die Entstehung von Histamin aus Histidin durch tierisches Gewebe. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch.* im Druck.
- u. P. HÜLSMEIER: Histaminähnliche Stoffe und Spätgift im Blut. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch.* **173**, 1 (1933).

## 2. Acetylcholin.

- ABDERHALDEN, E. u. H. PAFFRATH: Über die Synthese von Cholinestern aus Cholin und Fettsäuren mittels Fermenten des Dünndarms. *Fermentforsch.* **8**, 299 (1925).
- AESCHLIMANN, I. A. and M. REINERT: The pharmacological action of some analogues of physostigmine. *J. of Pharmacol.* **43**, 413 (1931).
- AMMON, R.: Die fermentative Spaltung des Acetylcholins. *Pflügers Arch.* **233**, 486 (1933).
- Enthält das Blut Acetylcholin? *Klin. Wschr.* **1935 I**, 453.
- u. H. KWIAKOWSKI: Die Bildung von Acetylcholin in Serum und Embryonalextrakt. *Pflügers Arch.* **234**, 269 (1934).
- u. G. VOSS: Die acetylcholinzerstörende Wirkung des Blutes. *Pflügers Arch.* **235**, 393 (1935).
- ANDERSON, K. H.: The paralysis of involuntary muscle. III. On the action of pilocarpine, physostigmine and atropine upon the paralysed iris. *J. of Physiol.* **33**, 414 (1905).



- ANTOPOL, W., LESTER TUCHMANN and ARTHUR SCHIFRIN: Cholin-esterase activity of human sera, with special reference to hyperthyroidism. *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **36**, 46 (1937).
- ASHER, L.: Über die chemischen Vorgänge bei den antagonistischen Nervenwirkungen. *Pflügers Arch.* **193**, 84 (1921).
- Studien über antagonistische Nerven. Prüfung der angeblichen humoralen Übertragbarkeit der Herznervenwirkung. *Z. Biol.* **78**, 297 (1923).
- Über die chemischen Wirkungen der Herznervenwirkung. *Pflügers Arch.* **210**, 689 (1925).
- Die methodische Unsicherheit der experimentellen Begründung eines Vagushormons am Herzen. *Ber. Physiol.* **61**, 337 (1931).
- ATZLER, E. u. E. MÜLLER: Über humorale Übertragbarkeit der Herznervenwirkung. *Pflügers Arch.* **207**, 1 (1925).
- BABKIN, B. P., O. S. GIBBS u. H. G. WOLFF: Die humorale Übertragung der Chorda tympani-Reizung. *Naunyn-Schmiedebergs Arch.* **168**, 32 (1932).
- G. STAVRAKY u. A. ALLEY: Humoral transmission of chorda tympani hormone. *Amer. J. Physiol.* **101**, 2 (1932).
- BACQ, Z. M.: Occurrence of unstable choline esters in invertebrates. *Nature (Lond.)* **136**, 30 (1935).
- BAIN, W. A.: Method of demonstrating humoral transmission of effects of cardiac vagus stimulation in frog. *Quart. J. exper. Physiol.* **22**, 269 (1935).
- BARSOUM, G. S.: The Acetylcholine Equivalent of nervous Tissues. *J. of Physiol.* **84**, 259 (1935).
- J. H. GADDUM and M. A. KHAYYEL: The liberation of a choline ester in the inferior mesenteric ganglion. *J. of Physiol.* **82**, 9 (1934).
- BAYER, G. u. TH. WENSE: Die Beeinflussung der Acetylcholinwirkung durch Histamin. *Naunyn-Schmiedebergs Arch.* **182**, 533 (1936).
- BAYLISS, M. W.: On the origin from the spinal cord of the vasodilator fibres of the hind-limb and of the nature of these fibres. *J. of Physiol.* **26**, 173 (1901).
- BERGAMI, G.: Liberazione di una sostanza acetilcolino-simile da un tronco nervoso sopravvivate durante la stimolazione elettrica in vitro. *Boll. Soc. Biol. sper.* **11**, 275 (1936).
- Liberazione di una sostanza acetilcolino-simile dalla superficie di taglio del nervo durante l'eccitamento fisiologico. *Atti Accad. naz. Lincei VI* **23**, 518 (1936).
- Ausscheidung einer acetylcholinartigen Substanz von der Schnittfläche der Nerven während der physiologischen Erregung. *Klin. Wschr.* **1936 II**, 1030.
- BERNHEIM, FR. and L. C. BERNHEIM: Action of drugs on the choline esterase of the brain. *J. of Pharmacol.* **57**, 427 (1936).
- BETTENCOURT, I. MONIZ DE et E. PAIS: Action de la substance du nerf vague sur l'intestin du lapin. *C. r. Soc. Biol. Paris* **122**, 237 (1936).
- BEZNÁK, A. v.: Die autakoide Aktivität des venösen Blutes von sezernierenden Submaxillardrüsen. *Pflügers Arch.* **229**, 719 (1932); **231**, 400 (1932).
- Neue Untersuchungen über das Freiwerden von Acetylcholin. 4. Tagg ung. physiol. Ges. Budapest 1934. — *Ber. Physiol.* **81**, 570 (1934).
- On the mechanism of the autacoid function of parasympathetic nerves. *J. of Physiol.* **82**, 129 (1934).
- BINET, L. et B. MINZ: Sur les réactions biochimiques du nerf au repos et au cours d'une excitation électrique. *Arch. internat. Physiol.* **42**, 281 (1936).
- BISCHOFF, C., W. GRAB u. J. KAPFFHAMMER: Acetylcholin im Rinderblut. 2. Mitt. *Z. physiol. Chem.* **199**, 135 (1931). — Acetylcholin im Rinderblut. 3. Mitt. *Z. physiol. Chem.* **200**, 153 (1931). — Acetylcholin im Warmblüter. 4. Mitt. *Z. physiol. Chem.* **207**, 57 (1932).
- BOHNENKAMP, H.: Über die Zusammenwirkung von Organen durch humorale Übertragung. *Klin. Wschr.* **1924 I**, 61.
- BOUCKAERTS, P. G. u. G. HEYMANS: Zit. bei I. H. GADDUM: Gefäßerweiternde Stoffe der Gewebe. Leipzig: Georg Thieme 1936.
- BRINKMANN, R. u. M. RUITER: Die humorale Übertragung der neurogenen Skelettmuskel-erregung auf den Darm. *Pflügers Arch.* **204**, 766 (1924).
- Die humorale Übertragung der Skelettmuskelreizung eines ersten auf den Darm eines zweiten Frosches. *Pflügers Arch.* **208**, 58 (1925).

- BRINKMANN, R. u. I. v. DE VELDE: Nachweis einer momentanen Zunahme der capillar-aktiven Substanzen des Kaninchenblutes unmittelbar nach direkter oder reflektorischer Vagusreizung. *Pflügers Arch.* **207**, 492 (1925).
- — Die humorale Übertragbarkeit der Magenvagusreizung beim Kaninchen. *Pflügers Arch.* **209**, 383 (1925).
- BROWN, G. L., H. H. DALE and W. FELDBERG: Reaction of the normal mammalian muscle to acetylcholine and to eserine. *J. of Physiol.* **87**, 394 (1936).
- and W. FELDBERG: Hemmung eines Ganglions durch überschüssiges Acetylcholin. *J. of Physiol.* **86**, 41 (1936).
- — The acetylcholine metabolism of a sympathetic ganglion. *J. of Physiol.* **88**, 265 (1936).
- BÜLBRING, E. and J. H. BURN: Cholinergic nature of sympathetic vasodilator fibres. *J. of Physiol.* **81**, 42 P (1934).
- — Sympathetic vasodilators. *J. of Physiol.* **83**, 483 (1935).
- and I. H. GADDUM: The Sherrington phenomenon. *J. of Physiol.* **85**, 1 (1935).
- BURNIER, J.: Action de l'acétylcholine sur l'embryon de poulet avant et après l'apparition du système nerveux. *C. r. Soc. Biol. Paris* **118**, 1032 (1935).
- CATE, J. TEN: Sur la question de l'action humorale du nerf vague. *Arch. néerl. Physiol.* **9**, 588 (1924).
- CATELL, MCKEEN and H. G. WOLFF: On the site of action of acetylcholine and its significance. *Science (N. Y.)* **82**, 106 (1935).
- CAVAGNINO, L.: Ricerca con metodo biologica sulla presenza di acetizolina nel sangue di donna in travaglio di parto. *Ginecologia (Torino)* **2**, 315 (1936).
- CHANG, H. CH.: Rate of formation of acetylcholine in placenta in vitro. *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **32**, 1001 (1933).
- Liberation of acetylcholine from the perfused human placenta. *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **34**, 665 (1936).
- CHANG, H. C. and J. H. GADDUM: Cholineesters in tissue extracts. *J. of Physiol.* **79**, 255 (1933).
- u. A. WONG: Studies on tissue acetylcholine: origin, significance and fate of acetylcholine in human placenta. *Chin. J. Physiol.* **7**, 151 (1933).
- CLARK, A. J.: The reaction between acetylcholine and muscle cells. II. *J. of Physiol.* **64**, 123 (1927).
- COWAN, S. L.: The action of potassium on Maia nerve. *Proc. roy. Soc. Lond. B* **115**, 216 (1934).
- CULLIS, W. C. and S. L. T. LUACS: Action of acetylcholine on the aneural chick heart. *J. of Physiol.* **86**, 53 (1936).
- DALE, H. H.: The action of certain esters and ethers of choline and their relation to muscarine. *J. of Pharmacol.* **6**, 147 (1914).
- Nomenclature of fibres in the autonomic system and their effects. *J. of Physiol.* **80**, 10 (1933).
- Reizübertragung durch chemische Mittel im peripheren Nervensystem. Berlin u. Wien: Urban & Schwarzenberg 1935.
- and W. W. DUDLEY: The presence of histamine and acetylcholine in the spleen of the ox and the horse. *J. of Physiol.* **68**, 97 (1929).
- — Enthält das normale Blut Acetylcholin? (Mit Berücksichtigung der Arbeit von KAPFFHAMMER und BISCHOFF.) *Z. physiol. Chem.* **193**, 85 (1931).
- and W. FELDBERG: Chemical transmission at motor nerve endings in voluntary muscle? *J. of Physiol.* **81**, 39 (1934).
- — The chemical transmitter of nervous stimuli to the sweat glands of the cat. *J. of Physiol.* **81**, 40 (1934); **82**, 121 (1934).
- — The chemical transmitter of vagus effects to the stomach. *J. of Physiol.* **81**, 320 (1934).
- — and M. VOGT: Release of acetylcholine at voluntary motor nerve endings. *J. of Physiol.* **86**, 353 (1936).
- DIKSHIT, B. B.: The presence in the brain of a substance, resembling acetylcholine. *J. of Physiol.* **79**, 1 (1933).
- Action of acetylcholine on the brain and its occurrence therein. *J. of Physiol.* **80**, 409 (1933).
- Cardiac irregularities from the hypothalamus. *J. of Physiol.* **81**, 382 (1934).

- DIXON, W. E.: Vagus inhibition. *Brit. med. J.* **2**, 1807 (1906).  
 — On the mode of action of drugs. *Med. Mag.* **16**, 454 (1907).
- DONNOMAE, J.: Das Auftreten eines acetylcholinartigen Stoffes im Pfortaderblut der Katze. *Pflügers Arch.* **234**, 318 (1934).  
 — u. W. FELDBERG: Die Beeinflussung des arteriellen Blutdruckes der Katze durch vorübergehendes Umleiten des Pfortaderblutes in die Vena iliaca. *Pflügers Arch.* **234**, 325 (1934).
- DUDLEY, H. W.: The alleged occurrence of acetylcholine in ox blood. *J. of Physiol.* **79**, 249 (1933).
- DUSCHL, L.: Über die humorale Beeinflussung der Herzaktion im Warmblüterorganismus nach Versuchen an Einzeltieren. *Z. exper. Med.* **38**, 268 (1923).  
 — u. F. WINDHOLZ: Über die humorale Beeinflussung der Herzaktion im Warmblüterorganismus nach Versuchen an parabiosierten Ratten. *Z. exper. Med.* **38**, 261 (1923).
- ECCLES, J. C.: Synaptic and neuro-muscular transmission. *Erg. Physiol.* **38**, 339 (1936).
- ELLIOT, T. R.: On the action of adrenaline. *J. of Physiol.* **31**, 20 (1904); **32**, 401 (1905).
- ENDERLEN, E. u. H. BOHNENKAMP: Über das Fehlen der Übertragbarkeit der Herznervwirkung bei Gefäßparabiose an Hunden. *Z. exper. Med.* **41**, 723 (1924).
- ENGELHART, E.: Der humorale Wirkungsmechanismus der Oculomotoriusreizung. *Pflügers Arch.* **227**, 220 (1931).  
 — u. O. LOEWI: Fermentative Acetylcholin-spaltung im Blut und ihre Hemmung durch Physostigmin. *Naunyn-Schmiedebergs Arch.* **150**, 1 (1930).
- ETTINGER, G. H. and G. E. HALL: Acetylcholine in ox and dog blood. *J. of Physiol.* **82**, 38 (1934).
- EULER, U. S. v. and J. H. GADDUM: Pseudomotor contractures after degeneration of the facial nerve. *J. of Physiol.* **73**, 54 (1931).
- FELDBERG, W.: Die blutdrucksenkende Wirkung der Chorda-Lingualisreizung und ihre Beeinflussung durch Atropin. *Naunyn-Schmiedebergs Arch.* **170**, 560 (1933).  
 — and J. H. GADDUM: The chemical transmitter at synapses in a sympathetic ganglion. *J. of Physiol.* **81**, 305 (1934).  
 — and J. H. GUMARAIS: The liberation of acetylcholine by potassium. *J. of Physiol.* **86**, 306 (1936).  
 — u. O. KRAYER: Das Auftreten eines acetylcholinartigen Stoffes im Herzvenenblut von Warmblütern bei Reizung der Nervi vagi. *Naunyn-Schmiedebergs Arch.* **172**, 170 (1933).  
 — u. H. KWIATKOWSKI: Das Auftreten eines acetylcholinartigen Stoffes in der Durchströmungsflüssigkeit beim Durchströmen des isolierten Katzendünndarmes. *Pflügers Arch.* **234**, 333 (1934).  
 — u. B. MINZ: Die blutdrucksteigernde Wirkung des Acetylcholins an Katzen nach Entfernen der Nebennieren. *Naunyn-Schmiedebergs Arch.* **165**, 261 (1932).  
 — — Das Auftreten eines acetylcholinartigen Stoffes im Nebennierenvenenblut bei Reizung der Nn. splanchnici. *Pflügers Arch.* **233**, 657 (1933).  
 — — and H. TSUDZIMURA: The mechanism of the nervous discharge of adrenaline. *J. of Physiol.* **81**, 286 (1934).  
 — u. P. ROSENFELD: Der Nachweis eines acetylcholinartigen Stoffes im Pfortaderblut. *Pflügers Arch.* **232**, 212 (1933).  
 — and H. SCHILD: Distribution of choline and acetylcholine in suprarenal glands. *J. of Physiol.* **81**, 37 (1934).  
 — and H. SCHLEVER: The acetylcholine content of the cerebro-spinal fluid of dogs. *J. of Physiol.* **86**, 277 (1936).  
 — — Zit. bei J. H. GADDUM: Gefäßerweiternde Stoffe der Gewebe. Leipzig: Georg Thieme 1936.  
 — and A. VARTIAINEN: The physiology and pharmacology of a sympathetic ganglion. *J. of Physiol.* **81**, 39 (1934).
- FREEMANN, N. E., R. A. PHILLIPS and W. B. CANNON: Unsuccessful attempt to demonstrate humoral action of „vagus substance“ in circulating blood. *J. Amer. Physiol.* **98**, 435 (1931).
- FREUD, J. and J. E. UYLDERT: Synergism of physostigmine and acetylcholine. *Arch. internat. Pharmacodynamic* **52**, 238 (1936).

- FÜHNER, H.: Pharmakologische Untersuchungen über die Wirkung des Hypophysins. *Biochem. Z.* **76**, 232 (1916).
- Die chemische Erregbarkeitssteigerung glatter Muskeln. *Naunyn-Schmiedebergs Arch.* **82**, 51 (1918).
- Ein Vorlesungsversuch zur Demonstration der erregbarkeitssteigernden Wirkung des Physostigmins. *Naunyn-Schmiedebergs Arch.* **82**, 81 (1918).
- Der toxikologische Nachweis des Physostigmins. *Biochem. Z.* **92**, 347 (1918).
- GADDUM, J. H.: Gefäßweiternde Stoffe der Gewebe. Leipzig: Georg Thieme 1936. Literatureinzelnachweis.
- M. A. KHAYYEL and H. RYDIN: The release of pharmacologically active substances by nerve trunks during electrical stimulation. *J. of Physiol.* **89**, 9 (1937).
- GALEHR, O. u. F. PLATTNER: Über das Schicksal des Acetylcholins im Blut. *Pflügers Arch.* **218**, 488, 506 (1928).
- GAYET, R. et B. MINZ: La liberation d'acétylcholine déterminée dans le sang de la veine pancréatico-duodénale par stimulation du nerf splanchnique. *C. r. Soc. Biol. Paris* **123**, 1157 (1936).
- — La liberation d'acétylcholine déterminée dans le sang de la veine pancréatico-duodénale par l'injection d'ergotamine. *C. r. Soc. Biol. Paris* **123**, 1160 (1936).
- GIBBS, O. S. u. J. SZELOCZEY: Die humorale Übertragung der Chorda tympani-Reizung. *Naunyn-Schmiedebergs Arch.* **168**, 64 (1932).
- — Humoral transmission and the chorda tympani. *J. of Physiol.* **76**, 15 (1932).
- GOLLWITZER-MEIER, K.: Zur Frage des Acetylcholins im Rinderblut. *Naunyn-Schmiedebergs Arch.* **174**, 456 (1934).
- u. E. KRÜGER: Acetylcholin in Frischmilch und Frischblut. *Naunyn-Schmiedebergs Arch.* **176**, 642 (1934).
- u. L. M. OTTE: Über den Nachweis einer acetylcholinartigen Substanz bei der reflektorischen Gefäßweiterung. *Naunyn-Schmiedebergs Arch.* **171**, 1 (1933).
- GOVAERTS, P., P. CAMBIER et VAN DOOREN: Vitesse de destruction de l'acétylcholine par le sang des individus sensibles ou résistants à cette substance. *C. r. Soc. Biol. Paris* **108**, 1178 (1931).
- GREMELS, H. u. F. ZINNITZ: Über den Potentialwirkungscharakter des Acetylcholins. *Naunyn-Schmiedebergs Arch.* **179**, 229 (1935).
- GRUBER, C. M.: The blood pressure in unanaesthetized animals. *J. of Pharmacol.* **36**, 155 (1929).
- HALL, G. E. and C. C. LUCAS: Choline-esterase activity of normal and pathological human sera. *J. of Pharmacol.* **59**, 34 (1937).
- HANSEN, K. u. W. RECH: Über humorale Herznervenwirkung. *Z. Biol.* **92**, 191 (1931).
- HAUPTSTEIN, P.: Das Acetylcholin in der menschlichen Placenta. *Arch. Gynäk.* **151**, 262 (1932).
- HEFFTER, A.: Handbuch experimentelle Pharmakologie, Bd. 1, S. 579. Berlin: Julius Springer 1923. Literatureinzelnachweis.
- HENDERSON, V. E. u. M. H. ROEPKE: Über den lokalen hormonalen Mechanismus der Parasympathicusreizung. *Naunyn-Schmiedebergs Arch.* **172**, 314 (1933).
- — The role of acetylcholine in bladder contractile mechanism and in parasympathetic ganglia. *J. of Pharmacol.* **51**, 97 (1934).
- HENDERSON, W. R. and W. C. WILSON: Intraventricular injection of acetylcholine and eserine in man. *Quart. J. exper. Physiol.* **26**, 83 (1936).
- HESS, W. R.: Über die Wirkung von Acetylcholin auf den Skelettmuskel. *Quart. J. Physiol., Suppl.-Bd.* **1923**, 144.
- HEUX, I. W. LE: Cholin als Hormon der Darmbewegung. *Pflügers Arch.* **173**, 8 (1919).
- HEYMANS, C., J. J. BOUCKAERTS, SIDNEY FABER et F. J. HSU: Influence réflexogène de l'acétylcholine sur les terminaisons nerveuses, chimio sensibles du sinus carotidien. *Arch. internat. Pharmacodynamie.* **54**, 129 (1929).
- HIRSCHBERG, E.: Über nervöse Hemmungen. *Z. Biol.* **91**, 117 (1931).
- HOFF, H. u. E. PICHLER: Über die Bildung eines acetylcholinähnlichen Stoffes im Zentralnervensystem. *Klin. Wschr.* **1935 II**, 1824.
- HOWELL, W. H.: Vagusinhibition of the heart in its relation to the inorganic salts of blood. *Amer. J. Physiol.* **15**, 280 (1906).

- HOWELL, W. H. and W. W. DUKE: The effect of vagus inhibition on the output of potassium from the heart. *Amer. J. Physiol.* **21**, 51 (1908).
- HSU, FONG-YEN: Die Wirkung von Adrenalin und Acetylcholin auf den Herzschlag von Hühnerembryonen. *Chin. J. Physiol.* **7**, 243 (1933).
- HUNT, R.: A physiological test for choline and some of its applications. *J. of Pharmacol.* **7**, 301 (1915).
- Vasodilator reactions I. u. II., *Amer. J. Physiol.* **45**, 197, 231 (1918).
- Fürther studies of the methylcholines and analogous compounds. *J. of Pharmacol.* **51**, 237 (1934).
- and R. DE M. TAVEAU: On the physiological action of certain choline derivatives and new methods for detecting choline. *Brit. med. J.* **2**, 1788 (1906).
- — On the relation between the toxicity and chemical constitution of a number of derivatives of choline and analogous compounds. *J. of Pharmacol.* **1**, 303 (1910).
- — The effects of a number of derivatives of choline and analogous compounds on the blood pressure. *Hyg. Bull. (Washington)* **1911**, Nr 73.
- INGVARSSON, G.: Studien über die Acetylcholinempfindlichkeit und die Geschwindigkeit der Acetylcholinspaltung durch Blut beim Menschen. *Biochem. Z.* **281**, 370 (1935).
- JENDRASSIK, L.: Humorale Übertragbarkeit von Nervenreizen beim Warmblüter. *Biochem. Z.* **144**, 520 (1924).
- KAHANE, E.: Recherches sur la biochimie de la choline et de ses dérivés I. L'acétylcholine du sang. *Bull. Soc. Chim. biol. Paris* **18**, 479 (1936).
- et I. LÉVY: Sur l'hydrolyse diastasique de l'acétylcholine par le sérum. *C. r. Acad. Sci. Paris* **202**, 781 (1930).
- — Recherches sur la biochimie de la choline et ses dérivés. II. Caractérisation et dosage de l'acétylcholine dans les substances biologiques. *Bull. Soc. Chim. biol. Paris* **18**, 505 (1936).
- — Sur la présence à l'état dissimulé d'une substance acétylcholinique dans le sang normal. *C. r. Acad. Sci. Paris* **202**, 1210 (1936).
- KAHLSON, G.: Nachweis und Vorkommen präformierten Acetylcholins in Blut und Geweben. *Naunyn-Schmiedebergs Arch.* **175**, 198 (1934).
- u. R. RÖMER: Enthält das normale Blut chemisch nachweisbares Acetylcholin? *Naunyn-Schmiedebergs Arch.* **175**, 223 (1934).
- KAHN, R. H.: Über humorale Übertragbarkeit der Herznervenwirkung. *Pflügers Arch.* **214**, 482 (1926).
- KAPFHAMMER, J. u. C. BISCHOFF: Acetylcholin und Cholin aus tierischen Organen. *Z. physiol. Chem.* **191**, 179 (1930).
- KIBJAKOW, A. W.: Über humorale Übertragung der Erregung von einem Neuron auf das andere. *Pflügers Arch.* **232**, 432 (1933).
- KOCHTOJANZ, CH. S.: Über die Cholinesterase bei den Avertebraten. *Ukrain. biochem. Z.* **9**, 665 und französische Zusammenfassung, S. 670 (1936).
- KOCHTOYANZ, CH.: A contribution to the study of the mechanism of action of chemical agents in invertebrate animals (acetylcholine and potassium). *Bull. Biol. et Méd. expér. URSS.* **1936**. *Zit. Ber. Physiol.* **99**, 161 (1937).
- KRAYER, O. u. E. B. VERNEY: Veränderung des Acetylcholingehaltes im Blut der Koronarvenen unter dem Einfluß einer Blutdrucksteigerung durch Adrenalin. *Klin. Wschr.* **1934 II**, 1250.
- KRUTA, V.: L'acétylcholine produite à l'extrémité des nerfs moteurs est-elle pratiquement efficace pour la contraction musculaire? *Arch. internat. Physiol.* **41**, 187 (1935).
- LANGLEY, J. N.: On the regeneration of pre — ganglionic and of post — ganglionic visceral nerve fibres. *J. of Physiol.* **22**, 215 (1897).
- On the union of cranial autonomic (visceral) fibres with the nerve cells of the superior cervical ganglion. *J. of Physiol.* **23**, 240 (1898).
- Notes on the regeneration of the preganglionic fibres in the sympathetic system. *J. of Physiol.* **25**, 417 (1900).
- Das autonome Nervensystem, Teil I. Berlin: Julius Springer 1922.
- and H. K. ANDERSON: On the union of the fifth cervical nerve with the superior cervical ganglion. *J. of Physiol.* **30**, 439 (1904).
- — The union of different kinds of nerve fibres. *J. of Physiol.* **31**, 365 (1904).

- LANGLEY, J. N. and H. K. ANDERSON: Zit. bei H. H. DALE: Reizübertragung durch chemische Mittel im peripheren Nervensystem. Berlin u. Wien: Urban & Schwarzenberg 1935.
- LAPICQUE, L.: Nouvelle hypothèse sur le rôle de l'acétylcholine dans la transmission de l'excitation nerveuse au muscle strié. C. r. Soc. Biol. Paris **122**, 990 (1936).
- LAURENT, L. P. E.: Clinical observations on the use of prostigmin in the treatment of myasthenia gravis. Brit. med. J. **5**, 463 (1935).
- LEHNARTZ, E.: Kaliumionen, Vagushemmung und Acetylcholinwirkung am Schildkrötenherzen. Verh. dtsh. physiol. Ges. Gießen **1936**. — Ber. Physiol. **96**, 670 (1937).
- LOACH, J. W. V.: The alleged occurrence of acetylcholine in normal ox blood. J. of Physiol. **82**, 118 (1934).
- LOEWI, O.: Über humorale Übertragbarkeit der Herznervenwirkung. I. Pflügers Arch. **189**, 239 (1921). — II. Pflügers Arch. **193**, 201 (1921).  
— Kritische Bemerkungen zu L. ASHERS Mitteilungen. Pflügers Arch. **212**, 695 (1926).  
— u. E. NAVRATIL: X. Über das Schicksal des Vagusstoffes. Pflügers Arch. **214**, 678 (1926).  
— — XI. Über den Mechanismus der Vaguswirkung von Physostigmin und Ergotamin. Pflügers Arch. **214**, 689 (1926).
- MALMÉJAC, J. et H. HAIMOVICI: Sur les fibres vasodilatoires cholinergiques des membres postérieurs du chien. C. r. Soc. Biol. Paris **122**, 226 (1936).
- MARNAY, A. et D. NACHMANSOHN: Action de l'acétylcholine sur le muscle strié et son antagonisme avec l'adrénaline. C. r. Soc. Biol. Paris **122**, 1265 (1936).
- MARTINI, E. u. KL. TORDA: Die Cholinesterase des denervierten Muskels. Klin. Wschr. **1937 I**, 824.
- MATTHES, K.: The action of blood on acetylcholine. J. of Physiol. **70**, 338 (1930).
- MINZ, B.: Eine Methode zum biologischen Nachweis von Acetylcholin. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. **167**, 85 (1932); **168**, 292 (1932).  
— Sur la libération, par la moelle épinière d'un corps du type de l'acétylcholine. C. r. Soc. Biol. Paris **122**, 1214 (1936).
- NAKAYAMA, K.: Studie über antagonistische Nerven. Fortgesetzte Prüfung der Frage der hormonalen Übertragung der Herznervenwirkung. Z. Biol. **82**, 581 (1925).
- NAVRATIL, E.: Über die Beeinflussung der Cholinesterase durch Ergobasin. Klin. Wschr. **1937 I**, 64.
- OTTENSTEIN, B. u. A. BÖHM: Über den Nachweis von Acetylcholin und histaminartigen Stoffen im Hautdialysat. Klin. Wschr. **1935 I**, 275.
- PLATTNER, F.: Eine Bestätigung der humoralen Übertragbarkeit der „Herznervenwirkung“. Z. Biol. **83**, 544 (1925).  
— Der Nachweis des Vagusstoffes beim Säugetier. Pflügers Arch. **214**, 112 (1926).  
— u. R. BAUER: Die Wirkung von Froschblut auf Vagusstoff und Acetylcholin. Pflügers Arch. **220**, 180 (1928).  
— u. O. GALEHR: Der Einfluß verschiedener Narkotica auf die Spaltung des Acetylcholins. Pflügers Arch. **220**, 606 (1928).  
— — u. Y. KODERA: Die Abhängigkeit der Acetylcholinzerstörung von der Wasserstoffionenkonzentration. Pflügers Arch. **219**, 678 (1928).  
— u. H. HINTNER: Die Spaltung von Acetylcholin durch Organextrakte und Körperflüssigkeiten. Pflügers Arch. **225**, 19 (1930).  
— — Der Nachweis einer parasymphaticomimetischen Substanz in der Iris. Wien. klin. Wschr. **1930 II**, 1113.  
— u. C. L. HOU: Der Einfluß von Paraldehyd, Chloralose und Amylenhydrat auf vagale Wirkung am Herzen. Pflügers Arch. **225**, 686 (1930).
- POPPER, M. et G. RUSSO: Recherches expérimentales sur la transmission humorale de l'excitation des nerfs cardiaques. J. Physiol. et Path. gén. **23**, 562 (1925).
- PRITCHARD, E. A. B.: „Prostigmin“ in treatment of myasthenia gravis. Lancet **1935 I**, 432.
- QUASTEL, JUDA HIRSCH, M. TENNENBAUM and A. H. M. WEATLY: Choline ester formation in, and choline esterase activities of, tissues in vitro. Biochemic. J. **30**, 1668 (1936).
- RIESSER, O. u. S. M. NEUSCHLOSS: Physiologische und kolloidchemische Untersuchungen über den Mechanismus der durch Gifte bewirkten Kontraktur quergestreifter Muskeln. I. Über die durch Acetylcholin bewirkte Erregungskontraktur des Froschmuskels und ihre antagonistische Beeinflussung durch Atropin, Novocain und Curare. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. **91**, 342 (1921).

- ROGOWICZ, N.: Über pseudomotorische Einwirkung der Ansa Vieussenii auf die Gesichtsmuskeln. *Pflügers Arch.* **36**, 1 (1885).
- ROSSINE, J. A.: Production de substances biologiquement actives par les nerfs isolés. *Bull. Biol. et Méd. expér. URSS.* **2**, 130 (1936).
- RYLANT, P.: La „transmission de l'action des nerfs cardiaques“ de LOEWI chez le mammifère. *C. r. Soc. Biol. Paris* **96**, 1054 (1927).
- et J. DEMOOR: La „transmission humorale de l'action des nerfs cardiaques“ de LOEWI chez le mammifère. *C. r. Soc. Biol. Paris* **96**, 204 (1927).
- SHERIF, M. A. F.: A cholinergic mechanism of nerve supply to the uterus. *J. of Physiol.* **85**, 298 (1935).
- SHIMIDZU, K.: Die Bildung von vegetativen Reizstoffen im tätigen Muskel. *Pflügers Arch.* **211**, 403 (1926).
- SILVER, G. A. and H. G. MORTON: The central action of acetylcholine. *J. of Pharmacol.* **56**, 446 (1936).
- STEDMAN, E. and E. STEDMAN: III. The inhibitory action of certain synthetic urethanes on the activity of esterases. *Biochemic. J.* **26**, 1214 (1932).
- — and L. H. EASSON: Choline-Esterase. *Biochemic. J.* **26**, 2056 (1932).
- — and A. C. WHITE: Choline-esterase of blood serum. *Biochemic. J.* **27**, 1055 (1933).
- STRAUB, W. u. J. SCHOLZ: Versuche über den Vagusstoff. *Naunyn-Schmiedebergs Arch.* **182**, 331 (1936).
- SUH, F. H., C. H. WANG and R. K. S. LIM: The effect of intracisternal application of acetylcholine and the localisation of the pressor centre and tract. *Chin. J. Physiol.* **10**, 61 (1936).
- THORNTON, J. W.: The liberation of acetylcholine at vagus nerve endings in isolated perfused lungs. *J. of Physiol.* **82**, 14 (1934).
- TIEGS, O. W.: A cardio-depressor substance (acetylcholine?) released by dorsal nerve root stimulation. *Austral. J. exper. Biol. a. med. Sci.* **12**, 161 (1934).
- TOURNADE, A., M. CHABROL et J. MALMÉJAC: Au sujet de l'hormone vagale. Echec des tentatives faites pour la découvrir dans le sang de la circulation coronaire chez le chien. *C. r. Soc. Biol. Paris* **95**, 1358 (1926).
- CH. SAVROUY et M. CHEVILLOT: L'acetylcholine et l'adrélinosécrétion. *C. r. Soc. Biol. Paris* **124**, 5 (1937).
- VELHAGEN, K.: Einleitende Untersuchungen über das Vorkommen aktiver und neurotroper Substanzen im Auge. *Arch. Augenheilk.* **103**, 424 (1930).
- VEREBÉLY, T. VON JR.: Über die Acetylcholin abbauende Tätigkeit des menschlichen Blutes. *Klin. Wschr.* **1936 I**, 11.
- VIALE, G.: Préexistence d'une substance vagotrope dans le sang, la lymphe et le liquide céphalorachidien et son identité probable avec la substance vagale de LOEWI. *C. r. Soc. Biol. Paris* **100**, 118 (1929).
- VOGELFANGER, J.: Acetylcholin im Rinderblut. *Z. physiol. Chem.* **214**, 109 (1932).
- WACHHOLDER, K. u. F. MATTHIAS: Einfluß verschieden zusammengesetzter Ringerlösung auf das Kontrakturvermögen von Froschmuskeln. *Pflügers Arch.* **232**, 159 (1933).
- WALTHER, M. B.: Treatment of myasthenia gravis with physostigmine. *Lancet* **1934 I**, 1200.
- WHITE, A. C. and E. STEDMAN: On the physostigmine — like action of certain synthetic urethanes. *J. of Pharmacol.* **41**, 259 (1931).
- WITANOWSKI, W. R.: Über humorale Übertragbarkeit der Herznervenwirkung. VIII. *Mitt. Pflügers Arch.* **208**, 694 (1925).
- WREDE, F. u. W. KEIL: Acetylcholin im Rinderblut. *Z. physiol. Chem.* **194**, 229 (1931).
- YOUNG, J. Z.: The pupillary mechanism of the teleostean fish *Uranoscopus scaber*. *Proc. roy. Soc. Lond. B* **107**, 464 (1930).
- Comparative studies on the physiology of the iris. II. *Uranoscopus* and *Lophius*. *Proc. roy. Soc. Lond. B* **112**, 242 (1932).
- ZUCKER, K.: Die Wirkung des Physostigmis auf den quergestreiften Muskel. (Ein Beitrag zur Tonusfrage.) *Naunyn-Schmiedebergs Arch.* **96**, 29 (1923).
- ZUNZ, E. et P. GOVAERTS: Action hypotensive du sang carotidien recueilli pendant l'excitation du pneumogastrique. *C. r. Soc. Biol. Paris* **91**, 389 (1924).

## Namenverzeichnis.

Die fettgedruckten Ziffern weisen auf die Literaturverzeichnisse hin, die Zahlen in gewöhnlichem Druck auf die Anführungen im Text.

- Abadjeff 134.**  
**Abascal, Horacio 134.**  
**Aberhalden, E. 264, 362, 363, 374.**  
 Abelin 213, 214, 215, **268.**  
 Abt 202, **265.**  
 Achucarro 56.  
 Ackermann 350, **371.**  
 Ackerson **260.**  
 Acosta **133, 148.**  
 Acton 47, 55.  
 Adelheim 114, **134.**  
 Adler 85, 190, 192, **262.**  
 Admiradzibi 98.  
 Aeschlimann, J. A. 363, **374.**  
 Agueda 88, **134.**  
 Ahl 336, **342.**  
 Ahlström, C. C. **342.**  
 Ahren, G. **272.**  
 Ajtós 22, 128.  
 Akker 60, **134.**  
 Albers, H. 259, **262, 272.**  
 Albon, T. V. **136.**  
 Alessandri, A. 124, **135.**  
 Alivisatos 11, 12, 64, 79, 87, 111.  
 Allen 230, 232, **265, 270.**  
 Allers, W. D. **267.**  
 Alley, A. 361, **365, 375.**  
 Almqvist 205, **267.**  
 Amand 254, **272.**  
 Amato 47, 66.  
 Ammon, R. 360, 361, **362, 363, 374.**  
 Andersag 179.  
 Anderson, E. M. 158, **259, 268, 269.**  
 — E. N. **269.**  
 — G. W. **135.**  
 — K. H. 369, 370, **374, 379, 380.**  
 Ando, K. 55, 88, **135.**  
 Andrew 228, **270.**  
 Andrewes, C. H. **135.**  
 Angermann **343.**  
 Anitschkow 278, 314, **342.**  
 Anrep, G. V. 352, 353, 355, **371.**  
 Ansbacher **263.**  
 Anselmino, G. J. **268.**  
 — K. J. 221, 222, **268, 269.**  
 Antener, J. 200, **266.**  
 Antopol, W. 363, **375.**  
 Apitz, K. 312, 314, 328, 337, **342.**  
 Archibald, R. C. **261.**  
 Arenas Martorell **135.,**  
 Ariel, M. B. 300, **347.**  
 Armentano **264.**  
 Arndt, H. J. 284, 286, **342.**  
 Arnold **264.**  
 Aron, H. **258.**  
 Aronson 350, **371.**  
 Arthus, M. 292, **342.**  
 Arzt 76.  
 Aschoff, L. 276, 281, 290, 313, 317, **342.**  
 Asher, L. **267, 364, 375.**  
 Atanasiu-Vergn 352, **373.**  
 Atzler, E. 364, **375.**  
 Audier, M. 77, **147.**  
 Auer 317.  
 Augsburger 54.  
 Aujeszky, A. 23, 122, **135.**  
 Ault **265.**  
 d'Aunoy 72, 82, **135.**  
 Austin **269.**  
 Avezzu 124.  
**Baars 145.**  
 Baashus 71, **135.**  
 Babes 4, 7, 11, 16, 43, 45, 46, 58, 64, 69, 72, 73, 77, 78, 79, 83, 86, 87, 90, 93, 94, 95, 99, 106, 110, 120, 122, 126, **135.**  
 Babkin, B. P. 361, 365, **375.**  
 Bablet, J. **135.**  
 Baccharach 159, 172, **259, 264.**  
 Bachmann, H. 356, **372.**  
 Bacq, Z. M. 361, **375.**  
 Bächer 81.  
 Bär, F. **263.**  
 Bæyer 203.  
 Baffet **146.**  
 Bailly, J. 10, 40, 41, 45, 46, 63, 64, 84, 91, 105, 113, 123, 127, 129, 132, **135, 149, 150, 151.**  
 Bain, W. A. 364, **375.**  
 Baird **264, 265.**  
 Baker 182, **261.**  
 Baki, Sabri 135.  
 Ballint, J. 220, **269.**  
 Ballos 73.  
 Balmus **146.**  
 Balo 215, 242.  
 Balozet, L. 6, **135, 146.**  
 Banga, J. 183, **262.**  
 Baratt 62.  
 Barbier 69.  
 Barchi, L. 77, **136.**  
 Bardach 7, 45.  
 Barell **265.**  
 Barger 180, **261, 349, 350, 371.**  
 Barnes 132, **136, 212, 213, 268.**  
 Barnum 174, 200, **260, 266.**  
 Baroni 93.  
 Barron, A. G. **264.**  
 — E. S. G. **264.**  
 Barsoum, G. S. 352, 353, 355, 356, 368, **371, 375.**  
 Bartosch 334, **342, 356, 357, 358, 371.**  
 Bass 85.  
 Bates, R. W. **269.**  
 Bauer, R. 363, 370, **380.**  
 Baumann 212.  
 Bayer, G. 360, 363, **375.**  
 Bayliss, M. W. 243, **272, 363, 375.**  
 Beck, H. **269.**  
 Becker, B. **262, 263.**  
 — E. **264.**  
 Beer, W. A. 63, 64, 80, 123, **139, 144, 141, 151.**  
 Beham 42.  
 Behring, v. 274.  
 Bell, W. P. **268.**  
 Belpy 69.  
 Benedek 47, 55, 56.  
 Benedict 228.  
 Bentsath 206, **264.**  
 Benz, F. **262, 263, 272.**  
 Berg 275, **342.**  
 Bergami, G. 365, **375.**  
 Bergel 178, 180, **261, 262.**  
 Berger 72.  
 — W. 278, 288, 304, 331, 332, 334, 336, 338, **342.**  
 Bernd 165, **259.**  
 Berndt **266.**  
 Bernheim, Fr. 363, **375.**  
 — L. C. **375.**  
 Bertarelli 11, 54, 65, 87, 93, 122.  
 Bessey, O. A. **264.**  
 Besredka 95.  
 Best, C. H. **271, 334, 342, 350, 352, 353, 354, 371.**  
 Bethke **260.**  
 Bettencourt 22, 365, **375.**  
 Betz 114.  
 Beven, J. L. **135.**



- Beznák, A. v. 362, 364, 365, 375.  
 Bezssonoff, N. 201, 202, 264.  
 Biberstein 93.  
 Biedl 350, 371.  
 Bieling 85, 330.  
 Bietti, G. 264.  
 Biglieri 90.  
 Bigot, A. 153.  
 Biller 269.  
 Bills 169, 172, 259, 260.  
 Binet, L. 353, 365, 371, 375.  
 Binger, A. 136.  
 Birch 180, 193, 194, 261, 264.  
 Bird 264.  
 Bisanti 80, 124, 132, 136.  
 Bischoff, C. 375, 376, 379.  
 Biskind 202, 264, 265.  
 Blanc 247.  
 Blasi, de 4, 64, 87.  
 Bloch 351, 353, 371.  
 Blum 212, 213, 214, 268.  
 Blyth 183, 262.  
 Bobes 73, 148.  
 Bock, F. 171, 260.  
 — H. 124, 136.  
 Boecker, C. 110, 124, 136.  
 Böhm, A. 380.  
 Boer 260.  
 Bogaslawski, W. N. 47, 52, 53, 55, 58, 59, 137.  
 Bohne 47.  
 Bohnencamp, H. 364, 375, 377.  
 Boisseau, R. 42, 71, 152.  
 Bojá 114.  
 Bokai 64.  
 Bombici 6.  
 Bomskoo, H. 191, 201, 207, 213, 215, 258, 267, 268.  
 Bongiovanni 63.  
 Bonsignore 202.  
 Bordoni 70.  
 Borger 97, 124.  
 Boström, G. 331, 342.  
 Botez, M. A. 136.  
 Bouček, J. 136.  
 Bouckaerts, J. J. 378.  
 — P. G. 360, 375.  
 Bouffard 42.  
 Boughton 133, 136, 342.  
 Bouillenne, R. 272.  
 Boulanger 188, 263.  
 Bourne, G. 265.  
 Bourquin 191, 195.  
 Bouvier 42, 91, 136.  
 Boyé 136.  
 Boysen-Jensen 244, 272.  
 Bozelli 74, 136.  
 Brandes, W. W. 350, 374.  
 Brandt, W. 271.  
 Brassavola 11.  
 Brault 125.  
 Braun 242.  
 — C. E. 271.  
 Brauner, L. 272.  
 Bredereck, H. 258.  
 Breton 292.  
 Brinkmann, R. 364, 369, 375, 376.  
 Brockmann, Hans 155, 156, 157, 159, 169, 172, 173, 259, 260.  
 Broll 70.  
 Brooks 64.  
 — A. G. 152.  
 Brosch 74.  
 Brown, G. L. 362, 368, 369, 376.  
 Brownell 207, 267.  
 Bruins, H. R. 272.  
 Brügger, H. 271.  
 Brunner 265.  
 Buchmann, A. E. 262.  
 Buchman, E. R. 261.  
 — J. E. 262.  
 Buddingh 60.  
 Büchner 337.  
 Bülbring, E. 366, 376.  
 Büngeler 280, 331, 334, 342.  
 Bürger 242, 271.  
 Bujwid 4.  
 Bullock 92.  
 Buño, W. 269.  
 Burgeff 272.  
 Burgh, de 334.  
 Burn, J. H. 366, 376.  
 Burnet 22, 123.  
 Burmier, J. 359, 370, 376.  
 Burström 265.  
 Buschke 265.  
 Busse 260.  
 Busson 6, 16, 19, 29, 36, 43, 44, 53, 72, 81, 82, 93, 97, 118, 120, 124, 127, 130, 133, 136, 297, 298, 342, 354, 371.  
 Butenandt 225, 230, 233, 234, 235, 237, 269, 270.  
 Butt, E. M. 342.  
 Cajal 67.  
 Calabrese 7, 63, 70, 122.  
 Callow, R. K. 270.  
 Calmette 62, 79, 129.  
 Cambier, P. 363, 378.  
 Campell, W. R. 271.  
 Cannon, W. B. 365, 377.  
 Canzanelli 268.  
 Carini 40, 91, 136.  
 Carneiro 137.  
 Carpano 47, 137.  
 Carr 156, 157, 259.  
 Carls, H. 266.  
 Caronia 60.  
 Carrington 265.  
 McCarrison 63, 144.  
 Carteni 264.  
 Carter 195, 261, 264.  
 Cartland, C. F. 270.  
 Castaneda 153.  
 Castle 175, 194.  
 Catchpole 269.  
 Cate, J. ten 376.  
 Catell, McKeen 360, 376.  
 Cauven 69, 137.  
 Cavagnino, L. 361, 376.  
 Cavett 212, 268.  
 Celli 62, 63, 64.  
 Centanni 7, 64, 79, 87, 93, 96, 105, 106, 122, 264.  
 Cetverikow 66.  
 Chabrol, M. 364, 381.  
 Chakravorty 269, 270.  
 Chang, H. C. 360, 361, 367, 368, 374.  
 Chase 266.  
 Chasin 269.  
 Chaussinand 137.  
 Chen 172, 260.  
 Chevillot, M. 359, 381.  
 Chick 181, 192, 264.  
 Chini, V. 137.  
 Chiriceanu, D. 352, 373.  
 Choi 302, 342.  
 Cholodny, N. 272.  
 Christian, W. 183, 188, 190, 263, 264.  
 Clairmont 5, 97, 104, 105, 107, 108, 248.  
 Claisen 248.  
 Clark, J. H. 269, 272.  
 — A. J. 362, 374.  
 Clarke 177, 261.  
 Clauberg 232, 270.  
 Clawson 330.  
 Clemmensen 236.  
 Cline 180, 261, 262.  
 Cobler, H. 270.  
 Coca 357, 371.  
 Cohen 228, 262, 270, 271, 335, 336, 345.  
 Collin 11.  
 Collip 216, 217, 221, 268, 269.  
 McCollum 181, 261.  
 Comsa, G. 352, 373.  
 Constantinesco 42, 146, 147.  
 Conte 88.  
 Cook, J. W. 226, 229, 270.  
 — P. M. 264.  
 Cope 69.  
 Copping, A. M. 192, 254, 264, 272.  
 Corbet 156, 259.  
 Corner 232.  
 Cornish, R. E. 261.  
 Cornwall 47, 93, 123.  
 MacCorquodale 269, 270, 271.  
 da Costa 50.  
 Costa Placidi, 113.  
 Courmont 45.  
 Covell 47, 57, 68, 137.  
 Cowan, S. L. 376.  
 Coward 158, 259.  
 McCoy, G. W. 145.  
 Cox 196, 265.  
 Craighead 80, 112, 137, 152.

- Criegee 197, 247, 248, **265, 272**.  
 Crookshank 43.  
 Crowfoot 239, **259, 271**.  
 Cruveilhier 68, 77, 109, 129,  
     **137, 139, 142, 143, 146**.  
 Cullis, W. C. 359, 370, **376**.  
 Cumming 63, 64, 76.  
 Cunningham 64, 112, **137**.  
 Curasson 42, 91, **137**.  
 Curtis, J. M. 270.
- Dabbeadie, P. 137.**  
 Dale, H. H. 307, 334, 338, **342,**  
     **349, 350, 352, 353, 354,**  
     **357, 359, 361, 362, 365,**  
     **366, 367, 368, 369, 371,**  
     **372, 376, 380.**  
 Dalmer, O. 270.  
 Daly, I. de B. 358, **372**.  
 Dam 205, **257**.  
 Danks 47, 57, 68, **137**.  
 Dann 193, **264**.  
 Dannenbaum, H. 270.  
 Dany 63.  
 Das 206, **264, 269**.  
 David 64, 127, 131, 233, 237,  
     **270, 271**.  
 Davidoff 299, **342**.  
 Davies, A. W. 162, **259**.  
 Dawson, I. R. 47, **137, 154**.  
 Deanesly, R. 270.  
 Dearborn 265.  
 De Burgh, Daly 342.  
 Deggeler 265.  
 Delaporte 137.  
 Delpy, L. 137.  
 Demole 215.  
 Demorr, I. 364, **381**.  
 Deppe 164, **260**.  
 Derbech 114.  
 Dervillez, A. 137.  
 Desnuelle 263.  
 Deulofen, V. 270.  
 Devlov, R. 272.  
 Dietrich 280, 288, 289, 290,  
     291, 315, 330, **342**.  
 Dikshit, B. B. 368, **376**.  
 Dimanesco 68.  
 Dimroth 163, **260**.  
 Dingemans 233, 237, **269, 270**.  
 Dirscherl 227, **270**.  
 Dischamps 42, 91, **137**.  
 Dittmar, C. 272.  
 Dixon, W. E. 377.  
 Dobrowolskaja 93.  
 Dodds 229, 230, **270**.  
 Dodéro 138.  
 Dodina 54, **151**.  
 Dörbeck, F. 137.  
 Dörr, R. 72, 320, 323, 330, 331,  
     333, 334, **342, 357, 372**.  
 Doisy 226, **269, 270**.  
 Dold, H. 334, **343**.  
 Dolfini, G. 137.  
 Domagk 284, **343**.
- Donald 260.  
 Donath 175, 182, **261, 262**.  
 Donnomae, I. 365, **377**.  
 van Dooren 363, **378**.  
 Dorolle, R. 126, **137**.  
 Draganesco 125, **144**.  
 Dragstedt, C. A. 357, **372**.  
 Drigalsky, v. 159, **259, 265**.  
 Drummond 156, 162, 173, **260**.  
 Drury, A. N. 261.  
   — D. R. 343.  
 Dschü Yü Bi 304, **343**.  
 Dubin 261.  
 Dubrowski 124.  
 Dudley, H. W. 334, 338, **342,**  
     **350, 352, 354, 361, 371,**  
     **377**.  
   — W. W. 376.  
 Duke, W. W. 363, 364, **379**.  
 Dupuy, H. 137.  
 Duran 40, 41, 42, 91, **142**.  
 Durand 123.  
 Duschl, L. 364, **377**.  
 Dwijkoff 47, 52, 53, 55, 58, 59,  
     **137**.  
 Dyer 159, 217, **259, 268**.  
 Dykshorn 269.  
 Dzinich 357, **372**.
- Easson, L. H. 362, **381**.  
 Eastcott, E. V. 255, **272**.  
 Ebbecke 334.  
 Eccles, I. C. 368, 370, **377**.  
 Edgar 193, **264**.  
 Edisbury, I. R. 259.  
 Edlbacher 265.  
 Edwards 172, **260**.  
 Eekelen, van 158, 173, 202,  
     203, **259, 260, 265**.  
 Eichenberger, E. 271.  
 Eichhorn 132, **137**.  
 Einhorn 242.  
 Eisler v. 64, 91.  
 Eitel 216, **268**.  
 Elbert 113.  
 Elford 138.  
 Eli Lilly, Co 218.  
 Ellinger, Fr. 183, **262, 372**.  
 Elliot, T. R. 363, **377**.  
 Elphick 202.  
 Elvehjem, C. A. 194, **264**.  
 Emerson, G. E. **260, 261**.  
   — O. H. 175, **260**.  
 Emmerie 173, 202, **260, 265**.  
 Emmett 261.  
 Enderlen, E. 364, **377**.  
 Engel 225, **269**.  
 Engelhart, E. 362, 363, 365,  
     **377**.  
 Enzenbach 137.  
 Eppinger, 282, 337, **343**.  
 Erban 137.  
 Erdélyi 158, **259**.  
 Erhart 137.  
 Ertl 220, **269**.
- Erxleben 248, **272, 273**.  
 Essex, H. E. 353, **374**.  
 Ettinger, G. H. 361, **377**.  
 Eufinger 215.  
 Euler v., U. S. 161, 182, 187,  
     190, 192, 194, 200, 204,  
     215, 220, 221, 244, **259,**  
     **261, 262, 264, 265, 269,**  
     **272, 366, 377**.  
 Evans 174, 220, 241, **260, 261,**  
     **269, 271**.  
 Everse 208, 210, **267**.  
 Ewan 248.  
 Eyraud, R. 132, **137, 153**.
- Faber, Sidney 360, **378**.  
 Facinus 345.  
 Fahr, Th. 323, **343**.  
 Farmer 202, **265**.  
 Farrel, Z. N. 272.  
 Faulkner, J. M. 266.  
 Feenders, H. 324, **343**.  
 Feldberg, W. 334, **342, 343,**  
     **349, 350, 352, 353, 355,**  
     **356, 357, 358, 360, 361,**  
     **362, 364, 365, 366, 367,**  
     **368, 369, 370, 371, 372,**  
     **376, 377**.  
 Fels 230, **271**.  
 Femery, de 267.  
 Fenger, F. 228, **270**.  
 Fermi, Cl. 4, 22, 23, 43, 63, 80,  
     87, 95, 96, 106, 111, 112,  
     113, 115, 122, **137, 138**.  
 Fernholz 174, 230, **261, 270**.  
 Ferran 110.  
 Ferrari, J. 270.  
 Ferreira 88.  
 Ferréol 11.  
 Fevold 220, **269**.  
 Finik, F. 138.  
 Finkelstein, T. 261.  
 Fine 82, **135**.  
 Finnert 301, **345**.  
 Firor, W. M. 267.  
 Fischberg 302.  
 Fischer, F. G. 220, 246, **269,**  
     **306, 308, 309, 343**.  
 Fisher, A. M. 240, **272**.  
 Fisk, M. E. 76, 99, 140, 357,  
     **374**.  
 Flanigan, G. E. 263.  
 Fleischmann 225, **269**.  
 Flemlion 269.  
 Fletscher, A. A. 271.  
 Florinsky 134.  
 Flury, F. 353, **372**.  
 Fois, E. 138, **145**.  
 Forst 45.  
 Foster 212, 213, **268**.  
 Fouts 194, **264**.  
 Fox, F. W. 265.  
 Fraenkel-Conrat, H. L. 262.  
 França 43.  
 Frantzius 64.

- Freemann, M. **269**.  
 — N. E. 365, **377**.  
 Frei, P. 188, **262**.  
 Freitag **262**.  
 Freitas **137**.  
 Fremery, P. de 208, 210, **267**.  
 Freud, J. 233, 237, **269**, **270**,  
**271**, 363, **377**.  
 Freudenberg 240, 241, **269**,  
**271**.  
 Freund, H. 338, **343**.  
 Frey 244.  
 Fricke 304, **344**.  
 Friedberger, E. 91, 93, 297,  
 298, 334, **343**, 358, **372**.  
 Friedmann, E. 230, **270**.  
 Fritzsche **263**.  
 Fröhlich 100, 293, 294, 295,  
 301, **343**.  
 Fryszman **138**.  
 Fühner, H. 360, 363, **378**.  
 Fujita 202, **265**.  
 Fukuhara 7, 95, 96, 97, 99.  
 Fulmer 254, **272**.  
 Funayama 65, 80, 114, **138**.  
 Funk, C. 175, **261**.  
 Fussgänger **269**.
- Gabbe 265**.  
 Gaddum, I. H. 244, 307, 334,  
**343**, 350, 352, 353, 355,  
 356, 358, 359, 360, 361,  
 365, 366, 367, 368, 370,  
**371**, **372**, **375**, **376**, **377**,  
**378**.  
 Galavielle 62, 98.  
 Galehr, O. 362, 363, **378**, **380**.  
 Gallagher 233, **270**, **271**.  
 Gallea **138**.  
 Gallein **138**.  
 Galli-Valerio 4.  
 Galloway 64, 68, 80, **138**.  
 Galtier 78.  
 Ganslmeier 76.  
 Garfunkel, D. M. **139**.  
 Gargano 44.  
 Gasser 370.  
 Gaunt 241, **271**.  
 Gayet, R. 367, **378**.  
 Gaza v. 278, 341, **343**.  
 Gebauer, A. **374**.  
 — -Fuelnegg, E. 351, 352,  
 357, **372**.  
 Gehrke 233.  
 Geißendörfer 326, 327, 328,  
 339, **343**.  
 Gendren van 120, 124, 126,  
 127, **140**.  
 Genevray 114, **138**.  
 Gerendas **264**.  
 Gerlach, W. 2, 6, 11, 16, 21,  
 23, 37, 40, 46, 47, 51, 53,  
 54, 66, 69, 70, 71, 73, 74,  
 82, 83, 91, 98, 99, 108,  
 116, 121, 122, **139**, 292,  
 293, 294, 295, 296, 297,  
 301, 304, 317, 318, **343**.  
 Geßner 215, 268.  
 Ghosh, B. N. **269**.  
 Gibbs, O. S. 365, **375**, **378**.  
 Gibier 104.  
 Giese 132, 133, **139**.  
 Gieson van 47.  
 Gildemeister 82, 93.  
 Gillam 172, **259**, **260**.  
 Gingold, N. 352, **373**.  
 Giroud **265**.  
 Gitovic 82.  
 Glaser 234, **270**.  
 Glasnik 65.  
 Gleria die, J. **264**.  
 Gley 244.  
 Glick 202, **264**, **265**.  
 Gloster 80, 112, **139**.  
 Glowacki 22.  
 Glusman 65, 77, 80, 89, 107,  
**139**.  
 Göbel 329.  
 Goergens, C. **270**.  
 Goldberg, M. W. **271**.  
 Goldberger **261**.  
 Goldenberg 65, 77, **139**, **153**,  
**154**.  
 Goldhammer 225, **269**.  
 Goldina, R. B. **139**.  
 Goldmann 85, **265**, 283.  
 Goldschmidt, A. **267**.  
 Gollwitzer-Meier, K. 361, 365,  
**378**.  
 Goncalves **139**.  
 Goodpasture 47, 56, 57, 60.  
 Goodwin 196, **265**.  
 Gorcica 182, **261**.  
 Gordon 113, **139**.  
 Gosch 335, **343**.  
 Govaerts, P. 363, 364, **378**,  
**381**.  
 Grab, W. 169, 172, **260**, **268**,  
**271**, **375**.  
 Gracia 45, **139**.  
 Gräff 317, 318, 319, **343**.  
 Graf 98.  
 Graff 332, 337, **343**.  
 Grasset 70.  
 Gray, P. A. **271**.  
 Greaves 161, **259**.  
 Greenwood 159, **259**.  
 Grégoire 302, 303, **343**.  
 Mac Gregor, R. G. 352, 353,  
**373**.  
 Gremels, H. 362, **378**.  
 Grettie **265**.  
 Gréval 94, **139**.  
 Grewe 178, 179, **261**, **262**.  
 Griese, A. **264**.  
 Grignard 231.  
 Grollmann 207, **267**.  
 Grossiord, A. 356, **374**.  
 Gruber, C. M. 360, **378**.  
 Grüßner, A. **266**.  
 Grundmann 159, 164, 165,  
**259**, **260**, **346**.  
 Grysez, V. **139**.  
 Guardabassi **139**.  
 Guarnerius 11.  
 Gubin **139**.  
 Gürber **268**.  
 Guggenheimer, M. 353, **372**.  
 Guha, B. C. **269**.  
 Guild **268**.  
 Guimaraes, J. H. 364, **377**.  
 McGuire 80, 113, **137**, **152**.  
 Gulland 224, **269**.  
 Gurin 177, **261**.  
 Gutmann, L. **139**.  
 Guttentag, O. E. 352, **372**.  
 Györgyi 183, 191, 193, 194,  
 203, 204, **262**, **263**, **264**,  
**266**.
- Haagen-Smit, A. J. 257, **272**.  
 Haberlandt 244.  
 Haempel 234, **270**.  
 Häußler, E. P. **270**.  
 Hagedorn **271**.  
 Hagenau, J. **139**.  
 Hahn 190, **262**.  
 Haidar 12, 43, **147**.  
 Haimovici, H. 367, **380**.  
 Halden 172, **260**.  
 Hall, G. E. 361, 363, **377**, **378**.  
 Hallaner 22.  
 Hamann 169, **260**.  
 Hanford, Z. M. **263**.  
 Hanisch 237, **270**.  
 Hanke, M. T. 352, **372**.  
 Hanoi 114.  
 Hansen, K. 364, **378**.  
 Hanson, A. M. **269**, **272**.  
 Hanusch, F. 227, **270**.  
 Harden-Young 254.  
 Hare, R. 350, **372**.  
 Harington 212, 213, **268**.  
 Harmer, J. M. **372**.  
 Harris, K. E. 61, **140**, 180,  
 194, **261**, **264**, 354, **372**.  
 Harrop **267**.  
 Hart **265**.  
 Hartelius, V. **272**.  
 Hartmann, M. 207, 230, **267**,  
**270**.  
 Harvey 47, 55.  
 Hasenkamp 44.  
 Haslewood **260**.  
 Hasselt van 255, 257, **273**.  
 Haupt 40, 91, **140**.  
 Hauptstein, P. 361, **378**.  
 Haurowitz 220, **269**.  
 Hauser 290.  
 Havens 92, **140**.  
 Hawley, E. E. **266**.  
 Haworth 196, 197, **264**, **265**,  
**272**.  
 Heckenroth 104.  
 Heffter, A. 359, **378**.

- Hejj 72.  
 Heidelberger 212, 268.  
 Heidenham 47, 58.  
 Heidt, L. J. 213, 268.  
 Heilbron 156, 165, 172, 259, 260.  
 Heinemann 337, 343.  
 Heinlein 278, 280, 283, 288, 291, 315, 327, 328, 329, 336, 337, 338, 339, 343, 344.  
 Heinsen, H. A. 338, 344, 348, 351, 372, 374.  
 Heise 351, 352.  
 Helfferich 199, 265.  
 Heller 87, 93, 122.  
 Hellermann, L. 272.  
 Helman 6, 63.  
 Hellström 262.  
 Helmert 265.  
 Hemprich 323, 344.  
 Hempt 111, 113.  
 Henderson, W. R. 360, 365, 366, 368, 378.  
 Hendrick 262.  
 McHenry, E. W. 352, 371.  
 Hentschel 170, 260.  
 Hepler 301, 344.  
 Herbert 264, 265.  
 Hermann 242, 271.  
 — O. 43, 73, 80, 81, 140.  
 Herold 215, 222, 269.  
 Herrada, Llibre 135.  
 Herrmann, E. 110, 113, 132, 351, 374.  
 Herxheimer 282, 344.  
 Herzog 93, 277, 344.  
 Heß, W. R. 260, 369, 378.  
 Heubner, W. 356, 372.  
 Heux, I. W. Le. 362, 365, 378.  
 Heydenreich 120.  
 Heymans, C. 360, 378.  
 — G. 375.  
 Heyns, K. 270.  
 Hildebrandt 227, 271.  
 Hill, D. W. 267, 271.  
 Hindersson 133, 140.  
 Hintner, H. 363, 365, 380.  
 Hirano 64, 140, 233, 271.  
 Hirsch, Juda 380.  
 Hirschberg, E. 364, 378.  
 Hirschmann, H. 271.  
 Hirst, E. L. 264, 265.  
 Hisaw 220, 269.  
 Höfer 56.  
 Högyes 4, 5, 62, 63, 72, 74, 83, 108, 109, 127.  
 Hoehn 267.  
 Höjer 202.  
 Hoet 357.  
 Hoff, H. 217, 268, 368, 378.  
 Hoffmann, F. 221, 222, 268, 269.  
 Hofmeister 213.  
 Hogben, L. T. 352, 372.  
 Hogenauer 77.  
 Hohlweg 232, 270.  
 Holmes, H. N. 156, 157, 259.  
 Holobut 6, 96, 97.  
 Holt, J. C. 372.  
 Holtz 217, 268, 351, 352, 372, 373.  
 Holzinger 281, 344.  
 Homuth 288, 344.  
 Honeywell, C. M. 259.  
 Honigmann, H. 270.  
 Hopkins 199, 265, 271.  
 Hopper 173, 260.  
 Horowitz 92, 93.  
 Horsley 69, 140.  
 Hosepian, V. 357, 373.  
 Hosoya, Kiyoshi 357, 373.  
 Hotta 94, 140.  
 Hou, H. C. 159, 259, 363, 380.  
 Hoven van den 140.  
 Howell, W. H. 363, 364, 378, 379.  
 Howitt, F. O. 267, 271.  
 Hoyt 76, 99, 140.  
 Hsu, Fong-Yen 359, 360, 370, 378, 379.  
 Hübner 120.  
 Hueck 281, 344.  
 Hughes 271.  
 Hulsmeyer, P. 348, 352, 374.  
 Hulssen van 273.  
 Hunt, R. 261, 359, 360, 363, 379.  
 Hurst 41, 91, 140.  
 Hurwitz 348.  
 Huyen van 153.  
 Imai, T. 178, 261.  
 Imboden, M. 260.  
 Ingle 267.  
 Inhoffen, H. H. 259, 260, 269.  
 Irvings, John 11.  
 Ishioka 297, 298, 344.  
 Isobe, Taisuke 373.  
 Itabashi, K. 141.  
 Iversen 76.  
 Ivy 300, 305, 347.  
 Iwanow 141.  
 Iwatake 202, 265.  
 Iyengar 11, 141.  
 Jacob 178, 262.  
 Jaffé 85, 284, 286, 344.  
 Jakuschkin 141.  
 Jancsó 277, 344.  
 Jansen, B. C. P. 175, 176, 181, 261.  
 Jastremsky 51.  
 Jelin 325, 326, 344.  
 Jendrassik, L. 364, 379.  
 Jensen, H. 239, 240, 241, 271, 272.  
 Jessen 71, 135.  
 Jewell 156, 157, 259.  
 Jezic 141.  
 Joannovic 123.  
 Joffé 85.  
 Johnson 261, 262.  
 Jones, J. K. N. 265.  
 Jongh, S. E. 271.  
 Jonnesco, D. 4, 12, 43, 45, 55, 80, 99, 104, 105, 141, 148.  
 Jores, A. 269.  
 Josephy 265.  
 Joshikawa 284, 346.  
 Jost, E. L. 298, 299, 347.  
 Jowelew 75, 99, 113, 141.  
 Joyeux, B. 135.  
 Jsabolinsky 60, 81, 108, 127, 128, 130, 140.  
 Jürgens 275, 344.  
 Jürgensohn, E. 352, 373.  
 Jukes 194, 264.  
 Jung, A. 262.  
 Jurmann 307, 308, 345.  
 Jusatz 159, 173, 259, 260.  
 Kacerofsky 72.  
 Kagi 227, 271.  
 Kämmerling 329.  
 Kahane, E. 361, 362, 379.  
 Kahlson, G. 360, 361, 379.  
 Kahn, R. H. 364, 379.  
 Kaiserling, H. 306, 307, 308, 309, 343, 344.  
 Kaktine 22, 23, 128, 141.  
 Kallós 297, 298, 324, 331, 332, 335, 344.  
 — Deffner 332, 344.  
 Kaltschmitt 263.  
 Kamm, O. 271.  
 Kanazawa 60, 65, 141, 154.  
 Kapfberger 61, 72, 97.  
 Kapfhammer, J. 361, 375, 376, 379.  
 Karmann 44, 82, 141.  
 Karrer 156, 157, 159, 161, 181, 186, 187, 188, 192, 196, 247, 259, 261, 262, 263, 265, 272.  
 Karsten 158, 259.  
 Kashiwabara 323, 325, 344.  
 Kassowitz 242, 271.  
 Keil, W. 361, 381.  
 Kellaway 358, 373.  
 Keller 5, 97.  
 Kelsler 132, 133, 134, 141.  
 Kendall 208, 209, 210, 267.  
 McKendrik 2, 112, 114, 145.  
 Kennedy, P. J. 346.  
 McKenzie 267.  
 Kerbler 4, 23, 43, 80, 113, 135, 141.  
 Keresztesy 261, 262.  
 Kerr, R. B. 271.  
 Kertesz 265.  
 Kettner 324.  
 Key 202.

- Khayyel, M. A. 365, 368 **375**,  
**378**.  
Kibjakow 367.  
— A. W. **379**.  
Kilham 141.  
King, C. G. 196, 201, **260**, **264**,  
**265**, **266**.  
Kinnersley 181, 195, **261**, **264**.  
Kioto, G. 354, **373**.  
Kirschbaum, P. 354, **371**.  
Kitasato 64, 65.  
Klarfeld 66, 67.  
Klaveren, van **261**.  
Kleinau **265**.  
Kleiner 199, **266**.  
Klemperer, F. **264**.  
Kline 195, **264**, **345**.  
Kliem 61, 72.  
Kling 72.  
Klinge 295, 296, 303, 304, 305,  
306, 308, 310, 314, 315,  
317, 318, 319, 323, 328,  
330, 332, 333, 335, 336,  
**344**.  
Klinke, K. **258**.  
Klußmann **265**.  
Knepper 304, 316, 317, 319,  
**320**, **323**, **345**.  
Knutti 125, **141**, **142**.  
Kober, S. **271**.  
Koch, E. M. **260**.  
— F. C. 172, **233**, **260**, **270**.  
— Josef 2, 6, 8, 9, 38, 39, 43,  
46, 47, 54, 58, 68, 69, 70,  
71, 72, 77, 121, 123, 124,  
125, **142**.  
— R. 274.  
Kochmann 217, **268**.  
Kochtoyanz, Ch. S. 360, **379**,  
Kodama, T. 65, **151**.  
Kodera, Y. 362, **380**.  
Kodrnia 141.  
Kögl, F. 244, 245, 246, 248,  
251, 255, 257, **272**, **273**.  
Koehn 194, **264**.  
Königstein 96.  
Koepfli **273**.  
Kössler, K. K. 352, **372**.  
Kogan 307, 308, **345**.  
Kokas, E. v. **272**.  
Koldajew 109, 114, 125, **142**.  
Kolle 2, 6, 121.  
Kondo 89, 91, 94, 98, **142**.  
Konieff **142**.  
Koningsberger, C. **273**.  
Kopciowska 68.  
Konradi 11, 43, 72, 73, 104.  
Kopciowska 10, 30, 47, 50,  
51, 54, 55, 57, 129, **137**,  
**142**, **146**, **147**.  
Koritschoner 118, 121, 123,  
124, 125.  
Koschara 183, **262**, **263**.  
Kossowicz 254, **273**.  
Kostermann, F. R. **273**.  
Kostrzewski 93.  
Kotake 278, 341, **345**.  
Kozewaloff 11, 93.  
Krabbe 220.  
Kraft 215, **265**, **266**, **268**.  
Kraiouchkine 74, 97.  
Kramer, F. **268**.  
Kranzfeld 113.  
Krasnitzky 75.  
Kratinowa **154**.  
Kraus, R. 2, 5, 6, 7, 11, 16,  
21, 40, 41, 42, 44, 46, 47,  
51, 54, 66, 69, 70, 71, 72,  
73, 74, 78, 83, 86, 87, 89,  
90, 91, 93, 94, 95, 96, 97,  
98, 99, 104, 105, 106, 107,  
108, 114, 116, 121, 122,  
**142**, **350**, **371**.  
Krauspe 298, **345**.  
Kraut 244.  
Kraye, O. 360, 364, 365, **377**,  
**379**.  
Kreissl 106.  
Krikorian 20, 80, 87, 106, 112,  
113, 114, 115, 123, 129,  
**152**, **153**.  
Krinitzky 66, 67.  
Kritschewsky, N. L. **142**.  
Krogh, A. 47, 58, 356, **373**.  
Kroll 68, **142**.  
Krüger, E. 361, **378**.  
Krumwiede 76.  
Kruta, V. 370, **379**.  
Kubli 181, **261**, **265**.  
Kuczynski 283, 284, 311, 330,  
**345**.  
Kudszus 237, **270**.  
Kühnau, J. **258**.  
Kuhn, R. 156, 157, 159, 181,  
183, 184, 185, 186, 187,  
188, 189, **259**, **261**, **262**,  
**263**.  
Kusama 288, 290, **345**.  
Kutscher, Fr. 350, **371**.  
Kuyer, A. 354, **373**.  
Kwiatkowski, H. 362, 365,  
**374**, **377**.  
Labbé, H. **271**.  
Labré 242.  
Lässer 92.  
Laibach, F. 246, **273**.  
Laidlaw, P. P. 349, **372**.  
Laidlow 353.  
Lajos **264**.  
Lahiri 58, 64, 66, **137**, **152**.  
Lambie 221.  
Lang 304, 332, 335, 336, 338,  
**342**.  
Langer, H. 166, 167, **260**, 358,  
**372**.  
Langley, J. N. 367, 369, 370,  
**379**, **380**.  
Laporte 318.  
Lapicque 370, **380**.  
Laquer, F. **262**, **267**.  
Laqueur, E. 210, 233, 237,  
238, **267**, **270**, **271**.  
Larsson **265**.  
Lash Miller, W. 254, 255, 258,  
**273**.  
Lasowsky 307, 308, **345**.  
Laszt, L. **268**.  
Lathbury 158, 159, **259**.  
Laucius, J. F. **271**.  
Lauda 72.  
Laurent 370, **380**.  
Lawson, W. 230, **270**.  
Leblond, C. P. **265**.  
Leclairche 74.  
Lederer 159, **259**.  
Leger 42, **142**.  
Legezinsky 63, 80, 112, 123,  
129, **142**, **144**.  
Lehmann **345**.  
Lehnartz, E. 364, **380**.  
Lehr 72.  
Leland, J. P. **268**.  
Lentz, W. J. **136**.  
Lentze, F. A. 69, 114, **142**.  
Lenz 47, 54, 55, 132.  
Leonardi, A. **142**.  
Lépine 22, 29, 47, 55, 68, 109,  
**142**, **143**.  
Lepkovsky 194, **264**.  
Lepp 86.  
Lesteur 64.  
Lester Tuchmann **375**.  
Leszler 278, **345**.  
Letterer 283, 284, 285, 286,  
287, 301, 326, 327, 328,  
**339**, **345**.  
Letré 163, 164, 166, **259**, **260**,  
**269**.  
Leuchtenberger 337, **343**.  
Leupold 283, 329, **345**.  
Leuthardt **265**.  
Levaditi 6, 9, 29, 46, 47, 48,  
50, 53, 55, 59, 80, 126, **143**.  
Levene 248, **261**.  
Levine 158, **259**.  
Lévy, J. 361, 362, **379**.  
Levy, L. F. **265**.  
Lewin 318, 319, **345**.  
Lewis, Th. 205, **267**, 333, 334,  
**345**, 350, 355, 357, **373**.  
Lewzoff 60.  
Lieber, M. M. **346**.  
Liebig, J. v. 254, **273**.  
Lillie **261**.  
Lim, R. K. S. **272**, 360, 368,  
**381**.  
Ling, S. M. **272**.  
Linsert 168, **260**.  
Lipschütz 47.  
Lissäk, K. **337**, **345**, **348**.  
Liu, A. C. **272**.  
Livon 77, 114, **143**, **147**.  
Loach 360.  
Löffler, W. 80, 84, 85, 86, 89,  
99, 100, 101, 106, 129, **143**,  
**353**, **372**.

- Löschcke 285, 286, 287, 325, 345.  
 Loeser 216, 268.  
 Lôte, v. 72, 73, 143.  
 Loewe 233, 271.  
 Löwenberg 66, 67.  
 Loewi, O. 362, 363, 364, 377, 380.  
 Lohmann, K. 182, 261.  
 — W. 266.  
 Lomakin 43, 143.  
 Long 301, 305, 345.  
 Longcope 299, 302, 310, 311, 328, 334, 345.  
 Loos, H. O. 356, 373.  
 Lowden 46, 54.  
 Luacs, S. L. T. 376.  
 Lubarsch 282, 345.  
 Lubinski 2, 6, 46, 47, 53, 60, 62, 64, 66, 70, 71, 83, 84, 90, 93, 96, 98, 108, 118, 120, 122, 125, 126.  
 Lucas, C. C. 359, 363, 370, 378.  
 — G. H. W. 254, 255, 273.  
 — N. S. 269.  
 Ludány, G. v. 272.  
 Lüttringhaus 172, 259.  
 Luger 72.  
 Luksch 93.  
 Lumbau 106, 112, 138, 143.  
 Luros 261.  
 Luzzani 51.  
 Lyons, W. R. 269.
- Maas, Th. 258.  
 Macdonald, A. D. 352, 372, 374.  
 Machenry 342.  
 Mack, G. L. 265.  
 MacNait 259.  
 Macrae 193, 224, 264, 269.  
 Macwalter, R. C. 259, 260.  
 Madras 114.  
 Magath 275, 346.  
 Magistris 268, 269.  
 Maier, Karl 155.  
 Majewsky 73.  
 Makino, K. 178, 261.  
 Malmberg 192, 194, 200, 262, 263, 264, 265.  
 Malméjak, J. 364, 367, 380, 381.  
 Malone 80, 112, 137, 152.  
 Mamoli, L. 270.  
 Mann, F. E. 47, 76, 275, 346, 353, 374.  
 Manonélian 11, 45, 46, 47, 50, 54, 59, 67, 69, 105, 144, 150.  
 Manwaring, W. H. 350, 357, 373.  
 Marais 146.  
 Marchand 277, 295, 334, 346.  
 Marcou, J. 352, 373.  
 Marcuso 63, 77, 154.
- Margani 63, 154.  
 Maresch 104, 107.  
 Marie 4, 45, 75, 77, 78, 80, 84, 86, 87, 89, 90, 91, 94, 95, 97, 122, 123, 144.  
 Marinesco 125, 144.  
 Marker 228, 248, 271.  
 Markowsky 63, 80, 112, 123, 129, 144, 142.  
 Marmier, L. 144.  
 Marnay 363, 380.  
 Marneffe, H. 135, 139.  
 Marques dos Santos 133, 144.  
 Marquis, M. 353, 371.  
 Marrian, G. F. 226, 270, 271.  
 Marshall 220, 269.  
 Marteau 145.  
 Martens, W. 357, 373.  
 Martini, E. 202, 265, 363, 369, 380.  
 Martin, R. 144.  
 Martindale 136.  
 Martins, C. 265.  
 Marx 55, 69, 80, 83.  
 Masai 341.  
 Maschmann, S. 246, 256, 273.  
 Mason, H. L. 267.  
 Massengale, O. N. 260.  
 McMaster, P. D. 343.  
 Masugi 301, 313, 315, 316, 320, 322, 323, 324, 329, 346.  
 Mateiesco 68.  
 Mathes 42.  
 Mathias 360.  
 Mathies 308, 309, 319.  
 Mathis, C. 146, 147.  
 Matilla 114, 144.  
 Matsuda 144.  
 Mattei 4.  
 Matthes, K. 363, 380.  
 Matthias, F. 381.  
 Mattlet 42, 144.  
 Mandsley, C. 261.  
 Maurer, K. 265.  
 Mawson, C. A. 265.  
 Mayeda 282, 346.  
 Mayfield 92, 140.  
 Mazzei 64, 74.  
 Mead, Fr. B. 357, 372.  
 Meerwein 186, 188, 262, 263.  
 Mesters, A. 253, 273.  
 Meio de 264.  
 Meißner, G. 114, 145.  
 Menezier 44.  
 Mennicken, G. 352, 374.  
 Menschikoff 98.  
 Mer-Campbell La 202.  
 Merck, E. 200, 203.  
 Meschkoff 145.  
 Metalnikow 99, 101.  
 Metcalfe 132, 136.  
 Métivier 41, 91, 145.  
 Metschnikoff 276.  
 Metz 311, 312, 313, 346.  
 Meyer, H. 85.  
 — J. 271.
- Meyer, R. K. 270.  
 Mezger 6, 48, 59, 145.  
 Mglei, St. 138.  
 Miagawa 129.  
 Michailow 68, 145.  
 Michalka 93.  
 Micheel 196, 198, 264, 265, 266.  
 Michin 133.  
 Miescher 238, 271.  
 Mießner 67, 97, 133, 145.  
 Migone 40.  
 Migounow 304, 346.  
 Milbradt 329, 346.  
 Miller, L. C. 270.  
 Millischer 145.  
 Minervin 145.  
 Minz, B. 360, 365, 367, 368, 375, 377, 378, 380.  
 Miroľjubowa 112, 145.  
 Mistkind, D. 266.  
 Moacyr, Alves de Souza 145.  
 Möller, E. F. 263.  
 Moggridge, R. C. G. 261.  
 Moll, W. J. H. 255.  
 Moniz, J. de 375.  
 Moon 47, 330, 346.  
 Moore 76, 99, 140, 161, 162, 233, 259, 271.  
 Mooser, H. 145.  
 Morawitz, A. 266, 275, 346.  
 Morel 74.  
 Morf 157, 259, 272.  
 Morgagni 77.  
 Morgan 158, 159, 182, 199, 259, 261, 265.  
 Mori, Mobutane 278, 341, 345, 353, 373.  
 Moritz 145.  
 Morris 156, 157, 259.  
 Morton, H. G. 360, 368, 381.  
 — R. A. 259.  
 Mossai 278, 345.  
 Mottah 129, 145.  
 Moy, H. B. 357, 373.  
 Müller, E. 364, 375.  
 Mulas 145.  
 Mullenix, R. B. 357, 372.  
 Murasawa 315, 346.  
 Murata 284, 346.  
 Muratowa 30, 47, 48, 50, 54, 58, 59, 145.  
 Murgia 145.  
 Murphy, A. E. 261.  
 Murillo 89, 90, 97, 98, 99, 100, 106.  
 Muromzew 47.  
 Muschallik 327, 339, 344.  
 Muschel 260.  
 Mustapha, Effendi 75.  
 Mutermilch 80, 84, 144.  
 Myers, C. S. 267.  
 Myrbäk 221, 265.
- Nachmansohn, D. 380.  
 Nagel, E. 334, 342, 357, 371.

- Nakagawa 93.  
 Nakayama, K. 364, 380.  
 Nambiar 80, 139.  
 Nathan 346.  
 Natscheff, B. 146.  
 Navratil, E. 362, 363, 380.  
 Nedrigailoff 93.  
 Neer 146.  
 Negri 46, 47, 48, 54, 57.  
 Neitz 91, 146.  
 Nelson, V. E. 272.  
 Neshibe, Ando 30, 135.  
 Neuhaus, A. 230, 271.  
 Neuhaeuser 47, 146.  
 Neumeyer 324, 343.  
 Neuschloss, S. M. 369, 380.  
 Nicholas M. J. 137.  
 Nicolas 7, 43, 45, 64, 69, 73.  
 Nicolau 10, 30, 42, 45, 46, 47,  
 48, 50, 51, 53, 54, 55, 57,  
 68, 77, 129, 137, 139, 146,  
 147.  
 Nicolle 6, 43, 74.  
 Nicolie 22, 77, 82, 104, 113, 147.  
 Niekerk, van 171, 260.  
 Nielsen, N. 273.  
 Niemer 262.  
 Nijhoff, Martinus 2.  
 Nikolajewa 89, 98, 99, 112.  
 Nitsch 16, 38.  
 Nitschke 215.  
 Nocard 43, 78.  
 Noguchi 60.  
 Norman, Beatty 151.  
 Notevarp 158, 259.  
 Novi 22, 63, 147.  
 Nussmeyer 260.
- Oakwood, Th. S. 271.**  
 Obana 94, 142.  
 O'Brien, J. R. 195, 264.  
 Ochse 306.  
 Odell, G. F. 270.  
 Oehme, C. 215, 354, 373.  
 Öller 326.  
 Ogata 233, 237, 271, 342.  
 Ogston, A. G. 261.  
 Ondake, S. 176, 261.  
 Ohira 73.  
 Ohle 266.  
 Ohm, W. 346.  
 Okuneff 278, 346.  
 Okuwada 113, 147.  
 Oleott 173, 175, 261.  
 Olesen 132, 147.  
 Olmer 77, 147.  
 O'Neil, F. L. 357, 373.  
 Oppenauer, R. 266.  
 O-Shaugnessy, L. 357, 373.  
 Oshida 74, 110.  
 Oswald 212, 213, 268.  
 Otte, H. M. 365, 370, 378.  
 Ottenstein, B. 380.  
 Overbeek, J. van 273.  
 Oyarzabal 90.
- Paal 244, 273.**  
 Pace 43, 47, 55, 117.  
 Paffrath, H. 362, 363, 374.  
 Pagel 284, 297, 298, 324, 331,  
 335, 344, 346.  
 Pais, E. 365, 375.  
 Palawandow 12, 22, 30, 43,  
 55, 112, 113, 147.  
 Palmer, W. W. 268.  
 Palmowitsch 64, 150, 151.  
 Paltauf 126, 127.  
 Pampoukis 43, 73.  
 Pao-Chung 266.  
 Parada, M. A. 147.  
 Parhon, C. C. 352, 373.  
 Parkes, A. St. 221, 232, 269,  
 270.  
 Paschen 85.  
 Passmore 181, 261.  
 Pasteur, L. 3, 5, 6, 7, 30, 31,  
 34, 43, 61, 72, 75, 83, 108,  
 109, 114, 115, 123, 148,  
 254, 273.  
 Paul 46, 47, 48, 49, 51, 52, 53,  
 55, 56, 57, 58, 59.  
 Pauliczky 278, 345.  
 Pavan 41, 91, 140, 147.  
 Paviot 69.  
 Peat, J. S. 342, 353, 372, 373.  
 Pedersen, K. O. 268.  
 Pelsler 120, 121.  
 Pély, M. 357, 372.  
 Pena 40.  
 Pennington 271.  
 Pentimalli 329, 346.  
 Percival, E. G. V. 265, 268.  
 Pereira da Silva 79, 80, 87, 88,  
 90, 106, 107, 111, 147, 148.  
 Peritz 268.  
 Peters, O. 181, 182, 199, 261,  
 264, 265.  
 Peterson 261.  
 Petraghani 47, 148.  
 Peuch 72.  
 Pfaundler 266.  
 Pfeiffer, H. 276, 277, 278, 346.  
 Pfeiler 99.  
 Pfiffner, J. J. 207, 208, 209,  
 267, 268.  
 Philipps, R. A. 109, 129, 365,  
 377.  
 Phisalix 63, 104, 148.  
 Pichler, E. 368, 378.  
 Pijoan 202, 266.  
 Pikul 142.  
 Pinösch, H. 351, 353, 371.  
 Pirone 45.  
 Pirquet 292, 293, 346.  
 Placidi, L. 143.  
 Pogatsch 47.  
 Plantureux 63, 80, 85, 113,  
 123, 132, 134, 148.  
 Plattner, F. 362, 363, 364, 365,  
 378, 380.  
 Plaut, F. 266.  
 Pocoulé, A. 355, 374.
- Podestà, H. H. 266.  
 Polhemus, J. 269.  
 Ponomarew 75, 99, 140, 148.  
 Ponomareff 9, 87, 100, 101.  
 Poor 92.  
 Popielski, L. 354, 373.  
 Popowa 145.  
 Popper 364, 380.  
 Porsche 47, 55, 56.  
 Prausnitz 2, 6, 22, 46, 47, 53,  
 60, 62, 64, 66, 70, 71, 83,  
 84, 93, 96, 98, 108, 118,  
 120, 122, 126.  
 Prebluda 181, 261.  
 Predtetschenskaja 65, 80, 139.  
 Pribram 123.  
 Pritchard 370, 380.  
 Proca 55, 99, 148.  
 Protopoff 109.  
 Pruckner, F. 266  
 Pugatsch 30, 55.  
 Pulay 123.  
 Puntoni 21, 42, 44, 63, 80,  
 82, 91, 112, 113.  
 Purr, A. 266.  
 Puscariu 79, 110, 123.
- Quast 114, 126, 127, 128, 130,  
 148.  
 Quastel, Juda Hirsch 326, 380.  
 Quiroga 133, 148.
- Rabieaux 44.**  
 Rados 334, 343.  
 Radulescu 136.  
 Ragius 260.  
 Ramneantu, P. 148.  
 Ramsine 142.  
 Randall 213, 268, 269.  
 Ranvier, L. 346.  
 Rapoport 145.  
 Ratsimamanga 265.  
 Raubitschek 285, 346.  
 Raudnitz, H. 272.  
 Rauen 263.  
 Reader, V. 181, 255, 261, 273.  
 Rech, W. 364, 378.  
 Reerink 260.  
 Rees 242, 271.  
 Rehaag 40, 91.  
 Rehn 275, 346.  
 Rehns 63.  
 Reichel 148.  
 — v. 164, 260.  
 Reichstein 196, 197, 198, 207,  
 208, 210, 233, 267.  
 Reinemund, K. 184, 263.  
 Reinert, M. 363, 374.  
 Reinhart 282, 344.  
 Reiss 220, 269.  
 Reiter 347.  
 Remlinger, P. 9, 10, 12, 22, 23,  
 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46,  
 59, 61, 62, 63, 64, 65, 69,

- 72, 74, 75, 77, 80, 82, 84,  
90, 91, 92, 95, 97, 104, 105,  
108, 111, 113, 117, 120,  
123, 125, 127, 128, 129,  
131, 132, 133, 144, 145,  
148, 149, 150, 151.  
Renin 244.  
Repetto 95, 106, 122, 151.  
Resnikoff 54, 151.  
Resnikow 151.  
Reynolds 265.  
Ribbert 276.  
Rice 151.  
Riddle, O. 269.  
Riegel, B. 270.  
Riesser, O. 369, 380.  
Rintelen 304, 346.  
Rion 69, 137.  
Ritter, A. 289, 346.  
Roberts 218, 268.  
Roca, J. 352, 373.  
Rochaix 123.  
Rodenbeck 151.  
Rodet 62, 79, 98.  
Roe 200, 202, 266, 270.  
Roehm 258, 273.  
Römer, R. 361, 379.  
Roepke, M. H. 365, 366, 378.  
Rössle 281, 293, 294, 295, 303,  
317, 318, 319, 320, 330,  
331, 332, 347.  
Rogers 261.  
Rogowicz, N. 366, 381.  
Rojas 66, 67, 114, 151.  
Romansky 65, 151.  
Roscoe 181, 192.  
Rosenberg, H. R. 271.  
Rosenbusch 151.  
Rosenfeld, P. 361, 365, 377.  
Rosenthal 158, 259.  
Rossine J. A. 365, 381.  
Roth 184.  
Rottgardt 148.  
Roulet 299, 347.  
Roux 7, 43, 45, 62, 78.  
Rowlands 221, 269.  
Rowntree 225, 242, 269, 272.  
Rubinstein 151.  
Rudolf 336.  
Rudolph 345.  
Rudy 183, 184, 185, 187, 188,  
189, 258, 262, 263.  
Rühl 337, 347.  
Ruehle 161, 262.  
Ruhkopf 252.  
Ruiter, M. 369, 375.  
Ruschig 230.  
Russo, G. 364, 380.  
— Travalli 4, 87.  
Ruszyński, H. 264.  
Rutz, M. H. 270.  
Ruzicka 227, 232, 234, 237,  
271.  
Rydin, H. 365, 378.  
Rylant 364, 381.  
Rzeppa 263.  
Saalfeld, E. van 355, 371.  
Sabin 82.  
Sablin 70, 124.  
Sabri, Baki 112.  
Sah 199, 266.  
Sahib 129, 145.  
Saiz 112.  
Salem 151.  
Saleum, G. 42, 153.  
Salmuth De 11.  
Salomon, H. 74, 262, 263, 265.  
Salter 212, 268.  
Samarelli 112.  
Sandels 193.  
Sanchis-Bayarri, V. 143.  
Sandweg 329.  
San Felice 47, 55.  
Sankaran 63, 144.  
Santenoise 242, 271.  
Sanouy 359.  
Sardowsky, J. J. 139.  
Sassari 23.  
Sastry 80, 139.  
Sato, K. 65, 151, 154, 315, 328,  
346.  
Sautter 29, 55, 68, 143.  
Sauvage 11.  
Savrouy, Ch. 381.  
Schabouff 113.  
Schaffer 7, 66, 67, 151.  
Scheibler 220.  
Schenck 166, 169, 260.  
Schern 133.  
Scheunert 159, 259.  
Schieblich 159, 259.  
Schiedt, B. 265.  
Schifrin, Arthur 375.  
Schild, H. 334, 342, 358, 372,  
373, 377.  
Schilder 283, 347.  
Schilf, E. 343, 349, 350, 352,  
353, 355, 356, 372, 373.  
Schilling, V. 347.  
Schindel 170, 260.  
Schittenhelm 278, 333, 334,  
336.  
Schlapp, W. 352, 372.  
Schlecht 297, 298, 347.  
Schlegel 47.  
Schlenk 262.  
Schliephacke 215.  
Schlittler 263.  
Schlötzer 262.  
Schmidt 80.  
— A. 270.  
— G. W. 373.  
— M. B. 283, 314, 347, 352,  
354.  
— R. 373.  
— Thomé 230.  
Schmiedeberg 285, 347.  
Schmitt, H. 347.  
Schneider, J. 148, 151.  
Schnürer 131, 133.  
Schock, E. D. 271, 272.  
Schoeller, W. 233, 234, 235,  
271.  
Schoen, K. 6, 29, 46, 48, 50,  
53, 54, 55, 143, 156, 162,  
219, 255.  
Schoening 132, 134, 151, 221,  
269.  
Schönwetter 47.  
Schöpp, K. 262, 263, 265.  
Schänheyder 205, 206, 267.  
Scholer 305, 306, 347.  
Scholz, J. 363, 364, 381.  
Schopfer, W. H. 181, 261, 262,  
273.  
Schriever, H. 370, 377.  
Schrifin 363.  
Schroeder, H. 258.  
Schükri 47, 54, 59, 66, 67, 68,  
151.  
Schükri-Aksel 151.  
Schürmann 317, 318, 347.  
Schütz 56.  
Schulemann 277, 347.  
Schultz 92.  
— F. 262, 266, 272.  
— W. H. 373.  
Schulz, A. 281, 347, 357.  
Schuster 182, 261.  
Schwarz, L. 96, 266, 345.  
Schwarzenbach, G. 265.  
Schweinburg, Fritz 1, 2, 6, 8,  
11, 16, 21, 22, 23, 28, 37,  
40, 45, 46, 47, 48, 49, 51,  
52, 53, 54, 55, 56, 57, 58,  
59, 66, 69, 70, 71, 72, 73,  
74, 75, 76, 80, 82, 83, 84,  
85, 86, 87, 89, 90, 91, 97,  
98, 99, 100, 101, 106, 108,  
114, 116, 118, 120, 121,  
122, 123, 124, 125, 127,  
129, 132, 139, 143, 151,  
152.  
Schwenk, E. 227, 228, 271.  
Schwenker 297, 298, 347.  
Scott 240, 272.  
Sealock, R. R. 269.  
Seegal, B. 299.  
— B. C. 298, 299, 342, 347.  
— D. 298, 342, 347.  
Seifried 66.  
Seljeskog, S. R. 268.  
Selleg 201, 266.  
Semple 63, 80, 97, 115.  
Serbanescu 45, 147.  
Serebrennaja 12, 30, 43, 47,  
55, 59, 129, 147, 152.  
Sergent 152.  
Serini, A. 271.  
Seiffert, M. 292, 347.  
Seyfarth 305, 345.  
McShan 269.  
Shelling 173, 260.  
Shapiro 300, 305, 347.  
Sharpey-Schäfer, E. A. 352,  
374.  
Sherif, M. A. F. 367, 381.



- Sherman, H. C. 159, 191, 193, 195, 202, 259.  
 Shimidzu, K. 369, 381.  
 Shirnoff 63.  
 Shope 46, 82, 152.  
 Shortt 46, 48, 49, 50, 52, 58, 59, 64, 66, 88, 113, 152.  
 Siegmund 277, 278, 280, 288, 289, 290, 291, 297, 315, 330, 341, 347.  
 Sicé, A. 152.  
 Silber 61.  
 Sidoni 60.  
 Silberstein 65, 154.  
 Silver, G. A. 360, 368, 381.  
 Simmons 260.  
 Simon 120, 121, 217, 268.  
 Simonart, A. 357, 374.  
 Simonds, J. P. 301, 344, 350, 374.  
 Simpson, M. E. 269.  
 Sinclair, H., Macdonald 261.  
 Singer, E. 85, 260.  
 Siri 152.  
 Skoog 253, 273.  
 Slome, D. 357, 373.  
 Slotta 230, 271.  
 Slotwer 66.  
 Slyke van 241.  
 Smetana 284, 286, 347.  
 Smirk, F. H. 352, 355, 371.  
 Smith, E. L. 264.  
 — F. 264, 265.  
 — M. I. 262.  
 Smullen, G. H. 268.  
 Söder 264.  
 Solazzo 22.  
 Soldatow 152.  
 Soleum 71.  
 Solovieff, M. N. 87, 148.  
 Spanhoff 210, 267.  
 Spatz 47, 66, 67, 68.  
 Speransky 99.  
 Spring 260.  
 Spruyt 182, 262.  
 Squier, M. J. 261.  
 Srinivasan, M. 266.  
 Ssavatejev 152.  
 Ssolorjew 300, 347.  
 Ssolorjewa 65, 80, 89, 107, 139.  
 Ssuran 22.  
 Ssutin 113.  
 Stacey 264, 265.  
 Stähelin, A. 354, 373.  
 Standenath 277, 278, 347.  
 Stange, O. 260.  
 Starling 243, 272.  
 Starlinger 278, 288, 347.  
 Stavraký, G. 361, 365, 375.  
 Stedman, E. 362, 363, 381.  
 Steenbock 169, 260, 361.  
 Steffens 113, 137, 152.  
 Steggerda, Fr. R. 374.  
 Steiger, M. 210, 267.  
 Steinberg, A. 269.  
 Steinhart 47, 92.  
 Stephens, D. J. 266.  
 Stepp, W. 258.  
 Stern 241, 272.  
 Stewart 217, 260, 268.  
 Stockum van, Maria 2, 63, 113, 124, 152.  
 Stoel 152.  
 Stoerr 201, 266.  
 Stokstad 267.  
 Stoll, M. 272.  
 Straub, W. 363, 364, 381.  
 Ströbele 183, 186, 263.  
 Strong 263.  
 Stuart 20, 80, 87, 106, 112, 113, 114, 115, 123, 129, 152, 153.  
 Stübel 275, 347.  
 Sturm, A. 221, 269.  
 Stutzer 47.  
 Suh, F. H. 360, 368, 381.  
 Supplee 260, 263.  
 Sure-Smith 193.  
 Svrbely 196, 266.  
 Swingle 207, 208, 209, 267.  
 Syllaba 121.  
 Szawatjeff 47, 48, 55, 59.  
 Szawtschenko 93.  
 Szekelyi 16.  
 Szeloczey, J. 365, 378.  
 Szent-Györgyi v. 183, 196, 200, 206, 262, 264, 266.  
 Szidoroff 47, 48, 55, 59.  
 Szilagyí 64.  
 Tabor, F. S. 260.  
 Tage-Hansen 267.  
 Takahashi, T. 272.  
 Takaki 93.  
 Talaat, M. 352, 353, 355, 371.  
 Talasescu 64.  
 Tang 153.  
 Tarras-Wahlberg, B. 374.  
 Tauber 199, 266.  
 Taveau, R. de M. 359, 360, 379.  
 Taylor 112, 202, 266, 267.  
 Tecklenburg 157, 259.  
 Teiler 41.  
 Ten Cate 364.  
 Tennenbaum, M. 362, 380.  
 Teodorascu 91, 110, 153.  
 Teodosio 43, 141.  
 Tezner 347.  
 Thayer, S. A. 270.  
 Theiler, Sir Arnold 153.  
 Theorell 188, 191, 192, 263.  
 The Svedberg 239.  
 Thiel 270.  
 Thiele 164, 165, 260.  
 Thimann, K. V. 252, 253, 272, 273.  
 Thiemes 76, 140.  
 Thiess 298, 345.  
 Thomas 91, 146.  
 Thompson 218, 225, 262, 270.  
 Thornton, J. W. 365, 381.  
 Thorpe, W. V. 334, 350, 352, 354, 371, 373, 374.  
 Thurman, B. 151.  
 Tiegs, O. W. 369, 381.  
 Tillmans 196, 266.  
 Tincl, J. 355, 356, 374.  
 Titow 133.  
 Tizzoni 63, 64, 79, 87, 96.  
 Todd 178, 180, 181, 261, 262.  
 Todo 346.  
 Tönnis, B. 273.  
 Tholin, T. 273.  
 Toit, du 153.  
 Toki, Katsuto 153.  
 Tomarkin 93.  
 Tonnzuko 315.  
 Tonin 76.  
 Torda, Kl. 369, 380.  
 Torigoe, M. 268.  
 Torikata 93.  
 Torres 153.  
 Tournade, A. 359, 364, 381.  
 Townsend 202, 266.  
 Tracy 140.  
 Tram-Van-Tam 124, 137.  
 Trautmann 167, 260.  
 Trautwein 344.  
 Travalli 64.  
 Trendelenburg, P. 267, 374.  
 Trikojus 221.  
 Trischmann 263.  
 Tsai Tung Wu 332, 348.  
 Tscherniak 60, 140.  
 Tscherning 233, 235, 236, 270, 271.  
 Tschesche 178, 262.  
 Tscheschkoff 45, 75, 99, 101.  
 Tscheschkow 22, 138, 153.  
 Tschikatschew 42.  
 Tschopp, E. 271.  
 Tsudzimura, H. 377.  
 Tsuji 323, 324, 348.  
 Tswett 156, 259.  
 Tuchmann 363.  
 Turewitsch 47.  
 Turgezký 153.  
 Turner 153, 159, 259, 269.  
 Tweedy 218, 268.  
 Tzeknowitzer 65, 153.  
 Tzoni 172, 260.  
 Uffreduzzi 70.  
 Uhlenhuth 2, 6.  
 Umeno, S. 132, 153.  
 — S. H. 132.  
 — -Doi 132, 133.  
 Underhill 357.  
 Ungar, G. 355, 356, 374.  
 Urbain 45, 77, 91, 94, 144.  
 Urich, F. W. 40, 41, 153.  
 Uschakoff 114, 121.  
 Ustupny 132, 153.

- Utenkow 74.  
 Uydert, J. E. 210, **267**, **273**,  
 363, **377**.  
  
 Vacca 182, **262**.  
 Vajit 65, **153**.  
 Vallée, H. **144**.  
 Valter, V. **141**.  
 Vansteenbergh 61.  
 Vargha, L. v. **266**.  
 Vars, H. M. **267**, **268**.  
 Vartiainen, A. **377**.  
 Vasseur, de 50.  
 Vaucel 42, 71, **153**.  
 Vaupel, R. **266**, 310, 311, 312,  
 313, **348**.  
 Vedder 77.  
 Veen, van 176, **262**.  
 Velde, J. van de 364, **376**.  
 Velhagen, K. 365, **381**.  
 Velu, H. **153**.  
 Verebely, T. v. jr. 363, **381**.  
 Verge **153**.  
 Verney, E. B. 365, **379**.  
 Vertueil, de 40, 41, 91, **153**.  
 Verzár 207, **268**.  
 Vestea, di 5, 7.  
 Vestin 182, **261**.  
 Vetter **261**, **263**.  
 Viala, J. 45, 59, 72, 104, 105,  
 114, 129, **144**, **147**, **153**,  
**154**.  
 Viale, G. 364, **381**.  
 Sa'Viana Conte, H. **134**.  
 Vianna, M. **154**.  
 Vicens-Rios **268**.  
 Vignaud, du **269**.  
 Villegas 90.  
 Virga 22, 23, **154**.  
 Vivanco 193, **264**.  
 Vogelfanger, J. 361, **381**.  
 Vogt, M. **376**.  
 Vois 114.  
 Voitech 76.  
 Volland 287, **348**.  
 Volpino 47, 59, 63, 77, **154**.  
 Voss, G. 363, **374**.  
 Vrijburg **154**.  
  
 Wacholder, K. **266**, 360, **381**.  
 Waddell 170, **260**.  
 Wadehn, F. **269**.  
 Wagner-Jauregg 183, 190,  
**261**, **262**, **263**.  
 Waldhecker 60, 61, **154**.  
 Walker, O. **259**.  
 Wallbach 85.  
 Walthead 85.  
 Walther, M. B. 370, **381**.  
 Wand **266**.  
  
 Wang, C. H. 360, 368, **381**.  
 Warburg, O. 183, 188, 190,  
**263**, **264**.  
 Warner, M. E. **273**.  
 Watanabe **154**.  
 Watermann **262**.  
 Watson 46.  
 Waugh, W. A. **266**.  
 Wauschkuhn 64.  
 Weathly, A. H. M. 362, **380**.  
 Weber 65.  
 Webster **154**.  
 Weedon 158, **259**.  
 Wegmann 240, 241, **271**.  
 Weichardt 81, 333, 334, 340,  
 341, **348**.  
 Weidenhagen, R. **266**.  
 Weidlich 225, **270**.  
 Weiland 51, 80, **154**.  
 Weimann 66.  
 Weinberg 113, **147**.  
 Weinstein, A. **267**.  
 Weiss, E. **269**, 323, **348**.  
 Wense, Th. 360, 363, **375**.  
 Went, 337, **345**, **348**.  
 — F. **272**.  
 — F. A. F. C. 244.  
 — F. W. 245, 251, 252, **273**.  
 Wenzel, A. 356, **374**.  
 Werder, v. 166, 169, **260**.  
 — F. **270**.  
 Werle, E. 351, 352, **374**.  
 Wersch, H. J. van **266**.  
 Westphal 179, 230, **269**, **270**.  
 Wethmar 63.  
 Wetter 171.  
 Wettstein 230, 237, **270**, **271**.  
 Weygand 183, 184, 185, **263**.  
 Wey, H. G. van der **273**.  
 Weyland, H. **271**.  
 Wheeler **261**.  
 Whipple 275, **348**.  
 White, A. C. 241, 363, **381**.  
 Whitman 227, **271**.  
 Wiemann **154**.  
 Wieters, H. **266**.  
 Wijk, van 171, **260**.  
 Wijssenbeck, J. A. 354, **373**.  
 Wildiers, E. 254, **273**.  
 Williams, R. J. 46, 54, 176,  
 177, 178, 179, 180, 182,  
 254, 257, 258, **261**, **262**,  
**273**.  
 Willstaedt 158, **259**.  
 Wilson, A. 202, **266**.  
 Windaus 162, 164, 165, 166,  
 167, 168, 169, 170, 171,  
 172, 175, 176, 177, 178,  
**260**, **262**.  
 Wilson, W. C. 360, 368, **378**.  
 Windholz, F. 364, **377**.  
 — Fr. 8, **152**.  
  
 Winterstein, A. 156, 162, 219,  
 225.  
 Wintersteiner, O. 208, 209,  
 227, 230, 239, 240, **267**,  
**268**, **270**, **271**.  
 Wirick **260**.  
 Witanowski, W. R. 367, **381**.  
 Wlassowa 92, 93.  
 Wochustrowa 60, 61.  
 Woker, G. 200, **266**.  
 Wolf 351.  
 — H. J. **372**, **374**.  
 Wolff, H. 330, 338, **344**, **348**,  
 360, 365.  
 — H. G. **375**, **376**.  
 — K. L. **265**.  
 Wolfram 82, 91.  
 Wong 361.  
 Woodruff 60, 61.  
 Wormall 241, **271**.  
 Wrede, F. 361, **381**.  
 Wright 182, **261**.  
 Wünsche 324, **348**.  
 Wunderlich 167, **260**.  
 Wyropajew 307, 308, **345**, **348**.  
 Wyrskowski 64.  
  
 Yasukawa, Ya **348**.  
 Yavi 65, **154**.  
 Yen **154**.  
 Yyengar 64, **151**.  
 Young, J. Z. 367, **381**.  
  
 Zaccaria 73.  
 Zagari 5, 6.  
 Zak 100.  
 Zawitkiss 22.  
 Zdansky 46.  
 Zehender **265**.  
 Zeitlin 81, 108, 127, 128, 130,  
**140**.  
 Zell 93.  
 Zenker 290, **348**.  
 Zerling, M. R. 355, **374**.  
 Zieker **270**.  
 Silva 206, **264**, **265**, **266**.  
 Zimmermann, W. 229, **271**.  
 Zinnitz, F. 362, **378**.  
 Zipf, K. 338, **348**, 351, 352,  
 354, 356, **374**.  
 Zondek, B. 220, 221, 223, 228,  
**267**, **269**, **271**.  
 Zottner 47, **154**.  
 Zucker, K. **260**, **381**.  
 Zumbusch 76.  
 Zunker 132, **139**.  
 Zuntz, E. 364, **381**.  
 Zurukzoglu 85.  
 Zuwerkalow 65, **154**.

## Sachverzeichnis.

- Aalhaut 171.  
 Abwehrstoffe 290.  
 Acetamidin 179.  
 Aceton 208.  
 Acetylcholin 336, 337, 338, 349, 359.  
 Acetylcholingehalt verschiedener Gewebe 361.  
 Acetylcholin kontraktur 369.  
 ADDISONsche Krankheit 200.  
 Adenin 256.  
 Adenotropes Hormon 221.  
 Adenylsäurepräparate 337.  
 Adrenosteron 233.  
 Adventitiazellen 326.  
 Äpfelsäure 190.  
 Äthanol 208.  
 Äthermethode 111.  
 Äthervaccine 134.  
 Äthoxymethylenmalodinitril 179.  
 Alivisatomethode 87.  
 Alkohol 190.  
 Allergie 292, 293, 330.  
 Allophanate 174.  
 Allo-pregnanolon 231, 232.  
 Alloxan 184.  
 Aminopolypeptidase 224.  
 Amyloid 282, 288.  
 Amyloidablagerung 287.  
 Amyloideiweiß 284.  
 Amyloidentstehung 283, 284.  
 Amyloidose 278, 281, 282, 285, 286, 287.  
 Anaphylaktische Reaktion 330.  
 Anaphylatoxine 339.  
 Anaphylaxie 292, 305.  
 — lokale 330.  
 Androstan 210, 236.  
 Androstandion 233, 236.  
 Androstanskelet 208.  
 Androstendion 237.  
 Androstenolon 237.  
 Androsteron 233, 234.  
 Androsteronacetat 235.  
 Androsterongruppe 238.  
 Anergie 293.  
 Aneurin 175, 179, 182, 257.  
 — -hydrochlorid 180.  
 — normale 193.  
 Aneurinsynthese 179.  
 Angioxyl 244.  
 Anhydro-semi- $\beta$ -carotinon 161.  
 Antianaphylaxie 297.  
 Antigen-Antikörperreaktion 305, 308, 334, 335, 337.  
 Antihormone, thyreotrope 216.  
 Antiperniciosa-Prinzip 194.  
 Antisterilitätsvitamin 173.  
 Antiwuthammelserum 94.  
 Apparat, lympho-histiocytärer 311.  
 Arginin 239.  
 Arteriosklerose 281.  
 ARTHUSSches Phänomen 293, 294, 305, 308, 319, 320, 334.  
 ASCHOFFSche Knötchen 315, 324.  
 Ascorbinsäure 196, 197, 200.  
 — Oxydation der 199.  
 Atherosklerose 314.  
 Atmungsferment, gelbes 188.  
 Atropinwirkung 366.  
 AUJESZKYSche Krankheit 70, 71, 82, 92.  
 Autocytotoxine 316.  
 Antonephrotoxin 323.  
 Autovaccine, carbolisierte 133.  
 Auxin a 246.  
 — b 248.  
 Auxine 244, 252.  
 Auxinglutarsäure 248.  
 Avena-Einheit 245.  
 Avitaminose 203.  
 E-Avitaminose 174.  
 H-Avitaminose 203.  
 Azofarbstoffe 186.  
 BABESSche Knötchen 67.  
 BABES-KOCHSche Granulationen 46.  
 Bacterium xylinum 198.  
 Bauchspeicheldrüse 242.  
 — Hormon der 239.  
 Baumwollsamensöl 174.  
 Benzal-l-Xylose 197.  
 Benzopersäure 173.  
 Biokatalysatoren 244.  
 Biologische Methoden 159.  
 Bios I 254.  
 — II 255.  
 Biosfaktoren 257.  
 Biosgruppe 244, 254.  
 Biotin 255, 257, 258.  
 Bisulfitspaltung 176.  
 Black tongue 194.  
 BLANCsche Reaktion 247.  
 Bluefin Thune 169.  
 Blutcytotoxine 324.  
 Blutegel 172.  
 Bluthistiocyten 276.  
 BORNASche Krankheit 71.  
 Borstenwurm 172.  
 Botulismus 41.  
 BOWMANNSche Kapsel 320.  
 BÜRGERSCHe Krankheit 77.  
 Bronchialasthma 297.  
 Brunststoffe, synthetische 229.  
 Carbolimpfstoffe 115.  
 Carboxylase 182.  
 $\alpha$ -Carotin 161.  
 $\beta$ -Carotin 161.  
 $\gamma$ -Carotin 161.  
 Carotinoid 173.  
 Carotinoide 158.  
 Carotinoxid 161.  
 CARR-PRICE-Reaktion 158.  
 Chemie der Vitamine und Hormone 155.  
 Chemotaxis 335.  
 Chlamydozoentheorie 59.  
 Chloranosenarkose 364.  
 Chlorketon 235.  
 Chloroformvaccine 132, 134.  
 Cholesterin 166, 172.  
 Cholesterinämie 281.  
 Cholecystokinin 243.  
 Cholin 256, 359.  
 Cholinesterase 362, 368.  
 Chondroitinschwefelsäure 282.  
 Chromoproteid 188.  
 Cinchol 234.  
 Citrin 206.  
 Citronensaft 203.  
 Citronensäure 190.  
 Cocarboxylase 182.  
 Cocusnußmehl 159.  
 Collip-Einheit 217.  
 Colivaccine 289.  
 Colorimetrische Bestimmungsmethoden 172.  
 CORNER-ALLEN-Test 232.  
 Corpus luteum 201.  
 Corticosteron 210.  
 Corticotropes Hormon 221.  
 Cortin 206, 211.  
 Cucurbita maxima 199.  
 CUMMINGS Verfahren 113.  
 Cystin 239, 240.  
 Cystein 202, 241.  
 Cytologie 318.  
 Cytotoxine 316, 320, 322, 325, 329, 339.

- Decarboxylase 354.  
 Dehydro-androsteron 233, 235, 236.  
 Dehydro-ascorbinsäure 197.  
 7-Dehydrocholesterin 167, 170.  
 7-Dehydrostigmasterin 168.  
 Desmodus rufus 40.  
 Diazomethan 176.  
 Diaceton-lactoflavin 187.  
 Dibenzanthracen 229.  
 Dibrom-dijod-tyronin 212.  
 Dibromtyronin 212.  
 DIELScher Kohlenwasserstoff 226.  
 Dihydro-auxin 247, 248.  
 Dihydroergosterin 173.  
 Dihydrostosterin 173.  
 Dijodtyrosin 211, 213, 215.  
 Diketon 209.  
 Dimethylaniline 186.  
 Dioxan 208.  
 Dioxyphenylalanin 200.  
 Dipeptidase 224.  
 Diphtherie 292.  
 Dorschlebertran 169, 171.  
 Durchschnittsinkubation 18.  
 Durochinon 175.
- Echinenon 159, 161.  
 Eieralbumin 203.  
 Eiweißkachexie 329.  
 Eiweißkörper, hochmolekulare 285.  
 Eiweißmast 275.  
 Eiweißspaltprodukte 341.  
 Eiweißstoffwechsel 279.  
 — und Organe 275.  
 — Störungen im 281.  
 Eiweißzerfall 287.  
 Eiweißzufuhr, parenterale 274, 275, 276, 281, 288, 291, 328, 340.  
 Elytran 212.  
 Encephalitis 121.  
 — herpetische 9.  
 — lethargica 67.  
 — der Pferde 51.  
 Encephalitozoon cuniculi 46.  
 — rabiei 46.  
 Endothelproliferation 327.  
 Endothelreaktion 291.  
 Engerlinge 172.  
 Enol 199.  
 Enterogastron 243.  
 Entzündung, allergisch-hyperergische 307, 308, 317, 319, 332.  
 — anaphylaktische 297, 299, 305, 306, 308, 316, 331, 332, 333.  
 — hyperergische 296, 300, 308, 310, 316, 317, 330, 331.  
 — lokale anaphylaktische 291.
- Entzündung, physiologische 295.  
 Entzündungsfähigkeit 294.  
 Enzyme 200.  
 Eosinophilie der Infiltrationsleukocyten 305.  
 Epiphysan 224.  
 Epiphyse 224.  
 Equilenin 225, 227.  
 Equilin 225, 227.  
 Erbsentest 251.  
 Ergosterin 162, 163, 164, 166, 168, 170, 173, 228.  
 Ergothionein 202.  
 Eriodictyoglucosid 206.  
 Erithrophorenreaktion 223.  
 Eserin 370.  
 Eserinwirkung 364.  
 Esterbase 257.  
 EVERSE-DE FREMERY-Test 210.  
 Evion 173.
- Ferment, gelbes 189.  
 Fermi-Impfstoff 112.  
 Ferrosalze 202.  
 Fertilan 173.  
 Fertilon 173.  
 Fibrinknötchen, hyaline 289.  
 Fibrinoidbildung 287.  
 Fibroblasten 326.  
 Fichtenspanreaktion 176.  
 Filtratfaktor 194.  
 Fischleberöle 157.  
 Flavine 187.  
 Flavinenzym 189.  
 Flavinsynthese 186.  
 Flavanonglucosid 206.  
 Fledermäuse 40.  
 Fleischmehl 159.  
 $\beta$ -Follikelhormon 227.  
 Follikelhormone 225.  
 Follikelreifungshormon 220.  
 Formolimpfstoff 115.  
 Formolvaccine 132, 134.  
 Frühfiltrat, rheumatisches 313.
- Galactin 223.  
 Garneelen 172.  
 Gelbkörperhormon 232.  
 Geotropie 253.  
 Gewebsanaphylaxie 296.  
 Gewebswirkstoffe 349.  
 Ginsterkatzen 41.  
 Globulinkurve 279, 286.  
 Glucokinine 242.  
 Glucosamin 256.  
 Glucose 190.  
 Glucuronsäure 228.  
 Glugea lophii 46.  
 — lyssae 46, 50.  
 — — Pansporoblast der 59.  
 Glutaminsäure 239, 240.  
 Glutathion 202, 241, 256.
- Gonadotropes Hormon 219.  
 Gorgonia Cavolini 213.  
 Gravidenharnprolan 220.  
 GRÄWESches Abbauprodukt 179.  
 GUARNERISCHE Körperchen 56.
- Haftfähigkeit 24.  
 Hahnenkammtest 210, 233.  
 Hailebertran 171.  
 Hefeextrakt 203.  
 Heilbutterbertran 169, 171.  
 Hepatotoxin 320, 321, 329.  
 Heringsmilch 171.  
 Heringsrogen 171.  
 Heringstran 171.  
 Herpencephalitis 92.  
 Herzormone 244.  
 Herztest 181.  
 Hesperidin 206.  
 Hesperitin 206.  
 Heteroauxine 244, 250, 251.  
 Hexosediphosphorsäure 190.  
 Hexosemonophosphat 190.  
 Hippulin 225.  
 Hirnvirus 15.  
 Hirtenhunde, Schutzimpfung der 132.  
 Histamin 335, 336, 338, 341, 349, 350.  
 Histaminase 353, 358.  
 Histaminbildung 352.  
 Histaminentzündung 337.  
 Histamininjektion 335.  
 Histaminquelle 354.  
 Histaminresorption 357.  
 Histaminvergiftung, chronische 291.  
 Histaminzufuhr 335.  
 Histidin 239.  
 Histidindecaboxylase 351.  
 Histiocyten 276, 277, 326.  
 Histopathologie der Tollwut 65.
- Hormon der Bauchspeicheldrüse 239.  
 — antidiuretisches 224.  
 — gonadotropes 219.  
 — pankreotropes 222.  
 — thyreotropes 221.  
 Hormone 206.  
 — adenotrope 219, 221.  
 — der Hypophyse 218.  
 — der Nebenschilddrüsen 216.  
 — der Schilddrüse 211.  
 — und Vitamine, Chemie der 155.
- HÖGYES-Behandlung 111.  
 — -Methode 123.  
 Hundebisse 16.  
 Hyalin 282.  
 Hyalinentstehung 285.  
 Hyalinose 281.  
 Hydronaphthalinkern 165.  
 Hydroxylamin 243.

- Hyperergie 293, 317, 330, 331.  
 Hyperergie 293.  
 Hypophyse, Hormone der 218.  
 Hypophysenvorderlappen 219.
- Influenza 121.  
 Inkubation, natürliche des  
 Straßenvirus 11.  
 Inkubationszeiten, experi-  
 mentelle 12.  
 — der Straßenvira 18.  
 Insulin 215, 239, 241.  
 Insulin-Protamin 242.  
 Insulintannat 242.  
 Intermedin 223.  
 Interrenin 211.  
 Interrenotropes Hormon 221.  
 Iso-anchrosteron 236, 238.
- Jodothyrin 212.  
 Jodthyreoglobulin 212.  
 JOEST-DEGENSche Körperchen  
 51.
- Kalbsbries 170.  
 Kalbshaut 171.  
 Kalbsherz 170.  
 Kalbslunge 170.  
 Kammtest 209.  
 Kaninchenencephalitis 46.  
 Kaninchenlähmung 72.  
 Kaninchenpassage, cerebrale  
 13.  
 Kapauneneinheiten 237.  
 Kartoffelstärke 159.  
 Kaseosan 289, 290, 291.  
 Katatorulintest 181, 182.  
 Katechine 214.  
 Katzenbisse 16.  
 Kehlkopffamylloid 287.  
 Keimdrüsenhormon 208, 225.  
 Ketogruppe 165.  
 Keton 165.  
 Kiefernspinnerraupe 172.  
 KLEINE-SCHIFFMANNsche  
 Hühnerpestkörperchen 51.  
 Knochenmarkscarcinose 275.  
 Kohlehydratstoffwechsel 275.  
 Komplementbindungs-  
 versuche 94.  
 Kortilactin 211.  
 Kuhhaut 171.  
 Kuhmilz 170.  
 Kuhplacenta 170.  
 Kryptoxanthin 159, 161, 173.
- Lactochrom 183.  
 Lactoflavin 175, 182, 183, 184,  
 186, 188, 189, 191, 193,  
 194, 203.  
 Lactoflavinester 188.  
 Lactoflavinphosphorsäure 188,  
 207.  
 Lactoflavinsynthese 185.
- Lactotropes Hormon 223.  
 Lähmungen, postvaccinale  
 118.  
 Landfrosch 171.  
 LANDRYsche Paralyse 119.  
 Leber vom Bluefin Thune 171.  
 — von japanischen Thunfisch  
 171.  
 Lebertran 203.  
 Lebertranvitamin 168, 169.  
 Leucin 239.  
 Leucocyteweiß 286.  
 Leukoform 191.  
 Leukomethylenblau 241.  
 LOCKE-Lösung 334.  
 Lumichrom 187.  
 Lumiflavin 183, 185, 187.  
 Lumisterin 162, 163.  
 Lungencytotoxine 324.  
 Lungenentzündung, anaphy-  
 laktische 298.  
 Lutein 173.  
 Luteinisierungshormon 219.  
 Lymphocyten 326.  
 Lysin 239.  
 Lyssaimmunität 78.  
 — Theorie der 83.  
 Lyssavirus außerhalb des  
 Zentralnervensystems 43.
- Malaria 201.  
 Mal de cadères 40.  
 Maleinsäureanhydrid 165.  
 Mangusten 41.  
 Mäusehaut 171.  
 Mazimu 42.  
 Meerkatzen 41.  
 Mehlwürmer 172.  
 Melanin 200.  
 Melanophorenhormon 223.  
 Melanophorenreaktion 223.  
 Membranhypothese von DÖRR  
 333.  
 Mesenchym, aktives 277, 340.  
 Methanol 208.  
 Methylamino-acetophenon 181.  
 Methylisopropylacetaldehyd  
 164.  
 Micupa 42.  
 Miesmuscheln 171.  
 Milchsäure 190.  
 Minimaldosistest, prophylak-  
 tischer 202.  
 Monobenzalorsorbit 197.  
 Monoketon 209.  
 Monomolybdophosphorwolf-  
 ramsäure 202.  
 Morphallaxien 295.  
 Morphologische Verände-  
 rungen durch parenterale  
 Eiweißzufuhr 274.  
 Muzinose 281.  
 Murnil 204.  
 Myokardschäden 299.  
 Myotoxin 323.
- Naphthalin 165.  
 Nebennierenrinde, Hormone  
 der 206, 215.  
 Nebenschilddrüsen, Hormone  
 der 216.  
 Nebenschilddrüsenextrakte  
 217.  
 NEGRI-Körper 2, 3, 29.  
 NEGRIsche Körperchen 46.  
 Nephrocytotoxine 316.  
 Nephrotoxin 320, 321, 323.  
 NEUBERG-Ester 189, 190.  
 Neuroinfektion, antosterili-  
 sable 9, 10, 126.  
 Neuronophagie 56.  
 Neurorcytes hydrophobiae 46.  
 Neurotropie 5.  
 NISSL-Struktur 56.  
 Nutrosecasein 283.
- ÖLLERScher Versuch 297.  
 Oestradiol 229.  
 $\alpha$ -Oestradiol 227.  
 Oestradiolbenzoat 229, 238.  
 Oestriol 225.  
 Oestron 234.  
 — Synthese des 228.  
 Oestronbenzoat 229, 238.  
 Oestrongruppe 225.  
 Olivenöl 203.  
 Organe und Eiweißstoff-  
 wechsel 275.  
 Organotropie 28.  
 Organveränderungen, ana-  
 phylaktische 312.  
 Orophysin 215.  
 Oxalyl-l-threonsäure 197.  
 Oxim 165.  
 $\beta$ -Oxycarotin 160, 161.  
 Oxyketon 230, 235.  
 Oxytocin 223, 224.  
 Oxocarbonsäure 184.
- Palladiumdehydrierung 165.  
 Pankreotropes Hormon 222.  
 Pansporoblast der Glugea lys-  
 sae 59.  
 Pantothenensäure 258.  
 Papain 224.  
 Papain-Hydrolyse 204.  
 Para-Thor-Mone 218.  
 Parathyreotropes Hormon  
 223.  
 Parenterale Eiweißzufuhr 328.  
 Passagevirus 3.  
 PASTEUR-Institut in Bando-  
 eng 4.  
 PASTEUR-Institute 2.  
 PASTEURS Trockenmethode  
 111.  
 PASTEUR-Verfahren 115.  
 PASTEUR-Virus 21.  
 Pathergie 330.  
 Pellagra 194.  
 — preventive faktor 203.

- Pemphigus 82.  
 Pentaacetylverbindung 187.  
 Periarteriitis nodosa 302.  
 Permeabilitätsvitamin 206.  
 Pemicoschutzstoff 194, 243.  
 Petroläther 208.  
 Phenolphthalein 196.  
 Phenolvaccine 132.  
 Phenylalanin 239.  
 Phenylhydrazin 243.  
 Phenylsazon 198.  
 Phototropie 253.  
 Phototropismus 253.  
 Phycomyces 258.  
 Phyllostominae 40.  
 Phytin 256.  
 Phytohormon 181, 244, 254.  
 — der Zellstreckung 244.  
 Pikrat 178.  
 Plankton 162.  
 Pneumin 211.  
 Polio-Encephalitis 66, 67.  
 Poliomyelitis 67, 121.  
 Pompage 99.  
 Postvaccinale Lähmungen 118.  
 PP-Faktor 194.  
 Prägangsstoffe, bisexuelle 238.  
 Pregnandion 231, 232.  
 Prozesse, degenerative 328.  
 Progesteron 230, 231.  
 Prolactin 223.  
 Prolan 221.  
 — A 220.  
 Prolantypus 219.  
 Prolin 239.  
 Prostigmin 370.  
 Proteosen 283.  
 Provitamine 159, 161, 169, 170, 171.  
 — A 159.  
 Pseudolyssa 82.  
 PURKINJESCHE Zellen 50.  
 Pyridin 208.  
 Pyrimidinkern 176, 178.  
 Pyrrol 176.
- Rabiecidie, natürliche 103.**  
 Rabicides Serum, Wirkung des 94.  
 Ratten-Akrodyniefaktor 193.  
 Rattendermatitis 192.  
 Rattenhaut 171.  
 Rattenpellagra 192.  
 Rattenpellagra-Faktor 194.  
 Rattenseborrhoe 204.  
 Rattentest 181.  
 Rattenwachstumstest 181.  
 Reaktion, allergische 301.  
 — anaphylaktische 295, 300, 301, 303, 304, 330, 334.  
 — dreifache 350, 355, 357.  
 R.E.S. 286.  
 Regenwurm 172.  
 Rehhaut 171.
- Rehhirn 170.  
 Reitsvogel 181.  
 Retardin 215.  
 Reticuloendothelien der Lymphsinus 276, 284.  
 Reticuloendothelsystem 276.  
 Reticulumzellen der Milzpulpa 276.  
 Rhizocalin 252.  
 d-Ribof ferment 188.  
 Rindenextrakte, wirksame 207.  
 Rindenhormon 210.  
 Rinderepidemien 39.  
 Rinderhirn 170.  
 Rinderpankreas 170.  
 RINGER-LOCKE-Lösung 295.  
 Robisonester 190.
- Salzmischung 203.  
 Sandwurm 172.  
 Saponin 256.  
 Sassaristämme 23.  
 Schakalbisbe 16.  
 Scheinkubation 18.  
 Schilddrüse, Hormone der 211.  
 Schilddrüsenhormon 214.  
 Schlangengifte 358.  
 Schneidezahnwurzeltest 202.  
 Schwarzzungkrankheit 194.  
 Schwefelwasserstoff 241.  
 Schweinehaut 171.  
 Seidenraupenpuppen 172.  
 Selendehydrierung 164, 165.  
 Semicarbazon 165.  
 Semi- $\beta$ -carotinon 161.  
 —  $\beta$ -carotinon-oxim 161.  
 Sepia 171.  
 Septineuritis 68.  
 Serum, körpereigenes 325.  
 — rabicides 86.  
 Serumallergie 315.  
 Serumrabiecidie 105.  
 Sexualsphäre 211.  
 Shigavaccine 291, 329.  
 Sitosterin 167, 173, 234.  
 Skorbut 201.  
 Sorbit 197.  
 Speichelvirus 15.  
 Speicherzellen 278.  
 Speicherzellensystem 276, 277, 279.  
 Splenocyten der Milzpulpa 276.  
 Squalen 173.  
 Stalllähmung 72.  
 Standardisierungskonferenz 229.  
 Staphylokokkenvaccine 289.  
 Status asthmaticus 298.  
 — lymphaticus 303.  
 Staupekörperchen 51.  
 Stigmasterin 167, 231, 234, 237.  
 Stoffwechselformone 222.
- Straßenvira in Österreich 33.  
 — Veränderungen der 30.  
 Straßenvirus 3.  
 — natürliche Inkubation des 11.  
 Straßenvut 2.  
 Straßenvutinfektion, cerebrale 17.  
 — klinische Form der 35.  
 Straßenvutvira, Inkubation der 14.  
 Straßenvutvirus 15.  
 Sulfanilsäure 176.  
 Sulfatschwefel 283.  
 Sulfosäure 179.  
 Suprasterine 162.  
 Synapse 368.  
 Synthalin 215.  
 Synthese des A-Vitamins 157.
- Tachysterin 162, 168.  
 Tannin 202.  
 Taschenkrebs 172.  
 Taubentest 181.  
 Test, prophylaktischer 202.  
 Testosteron 233, 237.  
 Tetanus hydrophobicus 70.  
 Tetraacetyl-lactoflavin 187.  
 Tetrabromtyronin 212.  
 Tetrachlorkohlenstoff 208.  
 Theocineinsritzpungen 100.  
 Theophyllinum natrio-aceticum 100.  
 Theocin-Serumbehandlung 102.  
 Therapie, unspezifische 340.  
 Thiazoloniumsalz 177, 178.  
 Thiazolring 179.  
 Thiochrom 180.  
 Thioglykolsäure 241.  
 Thiomilchsäure 241.  
 Thiosulfat 202.  
 Thrombose 288, 289, 290.  
 Thrombosebereitschaft 290.  
 Thrombosegenese 288.  
 Thunfischleberöl 169.  
 Thymus 201.  
 Thymusdrüse 242.  
 Thyreoglobulin 211, 213.  
 Thyreotropes Hormon 221.  
 Thyronin 213.  
 Thyreosin 213, 215.  
 Thyroxamin 212.  
 Thyroxin 211, 213.  
 Thyroxinpeptid 211.  
 Tocopherole 174, 175.  
 Tollwut, Histopathologie der 65.  
 — Immunisierung der Tiere gegen 131.  
 — medikamentöse Heilversuche der 76.  
 — Schutzimpfung gegen 108.  
 — Übertragung, natürliche der 69.

- Tollwutforschung, neuere Ergebnisse der 1.  
Tollwutimpfung, diagnostische 73.  
Toxisterin 162, 163.  
Trans-Androsteron 209.  
Trinidadvirus 39, 41, 70.  
Trioxycarbonsäure 247.  
Tritylchlorid 197.  
Trypsin 224.  
Tryptophan 251.  
Tyramin 337, 338, 341.  
Tyrosin 200, 239.  
Tyrosinase 200, 224.
- Übertragung, natürliche der Tollwut 69.  
Uferschnecke 171.  
Ultraviolettabsorptionsbande 158.  
Ulu-Fato 39, 42.
- Variolavaccine 82.  
Vasopressin 223, 224.  
Verdauungstheorie von KUCZYNSKI 311.  
Vesiculardrüsentest 233.  
Villikinin 243.  
Virulicidie 107.  
Virus-fixe 2, 3.  
— — -Speicheldrüsenvirus 28.  
— — -Stämme 19.  
— renforcé 36.  
Vitamer 158.
- Vitamin, antiskorbutisches 196.  
— A 156.  
— B-Komplexe 175.  
— B<sub>1</sub> 179.  
— B<sub>2</sub> 182.  
— B<sub>2</sub>-Komplexe 192.  
— B<sub>2</sub>-Phosphorsäure 189.  
— B<sub>3</sub> 195.  
— B<sub>4</sub> 195.  
— B<sub>5</sub> 195.  
— B<sub>7</sub> 196.  
— C 196.  
— C-Bedarf des Menschen 203.  
— C<sub>2</sub> 204.  
— D 162, 167.  
— D-Einheit 173.  
— D<sub>2</sub> 162, 163.  
— D<sub>3</sub> 166.  
— E 173, 174.  
— E-Promonta 173.  
— H 203.  
— J 204.  
— K 205.  
— K-Mangel 205.  
— P 206.  
A-Vitaminpräparat 156.  
A-Vitamin, Synthese des 157.  
Vitamine, antirachitische 162, 168.  
— fettlösliche 156.  
— und Hormone, Chemie der 155.  
— wasserlösliche 175.  
Vitaminmaleinsäure 165.
- Wachstumshormon 223.  
Wachstumstest, kurativer 202.  
Wasserflöhe 172.  
Wegschnecke, rote 171.  
— schwarze 171.  
Weinbergschnecke 171.  
Weizenstärke 203.  
Wellhornschnecke 171.  
Wertbestimmung des rubiciden Serums 88.  
Wildschweinhaut 171.  
WILLIAMSsche Formel 178.  
Wirkstoffe, körpereigene 349.  
Wolfsbisse 16.  
Wolfsvirus 12.  
Wolffett 170.  
Wollhardkrabbe 172.  
Wutambulatorien 113.  
Wuterreger, Eigenschaften des 61.  
— Lebensdauer des 61.  
— zur Morphologie des 46.  
Wutvirus, Wanderung des 6.  
— Züchtung des 60.
- Yakriton 243.  
Yuccapflanze 200.
- Zellstreckung, Phytohormone der 244.  
Zirbelextrakt 224.  
Züglernerstoffe 214.  
Zwischenferment 190.

## Inhalt der Bände 1—20.

### 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.
- Aykroyd, W. R., International vitamin standards and units, XIV, 376—381.
- 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.
- Blumenthal, G. (Berlin), Die experimentelle Erzeugung von Antikörpern, insbesondere von komplementbindenden Antikörpern in Blut und Liquor von Kaninchen, XV, 276—303.
- s. Otto, R. (Berlin) und G. Blumenthal (Berlin), Über den augenblicklichen Stand der Serodiagnostik der Lues, XIII, 686 bis 715.
- Böhmer, K. (Kiel), Bang-Infektion des Menschen, XIII, 453—515.
- Breger, J. (Berlin), Fortschritte im Kampfe gegen die Geschlechtskrankheiten unter besonderer Berücksichtigung bevölkerungspolitischer Gesichtspunkte, XVIII, 58—122.
- Brockmann, H. u. K. Maier (Göttingen), Chemie der Vitamine und Hormone, XX, 155—273.
- Bürgers, Th. J. (Königsberg), Epidemiologie der Diphtherie und aktive Schutzimpfung, XVII, 231—306.
- Calmette, A., u. W. Schäfer (Paris), Über Tuberkulose-schutzimpfungen, IX, 54.
- Claus, Martin, Über unspezifische Therapie mit besonderer Berücksichtigung der Proteinkörpertherapie, V, 329—393.
- Coca, A. F., A critical review of investigations of allergic diseases, XIV, 538—560.
- 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.
- Filtrierbare Virusarten, XVI, 121—208.
- Domagk, Gerhard (Wuppertal-Elberfeld), Die Bedeutung des Stoffwechsels für die Entstehung, Prophylaxe und Therapie der bösartigen Geschwülste, XIX, 308—351.
- Donath, Julius, und Karl Landsteiner, Über Kälte-hämoglobinurie, VII, 184 bis 228.
- Dresel, E. G. (Heidelberg), Sozialhygienische Fürsorgebestrebungen, V, 791—867.
- Eagles, G. Hardy (London), The in vitro cultivation of filterable viruses, XIII, 620—640.
- Eichbaum, Franz, s. Neisser, Max und Franz Eichbaum (Frankfurt a. M.), Die „oligodynamische Metallwirkung“ in Theorie und Praxis, XIII, 170—226.
- Eichbaum, Franz, s. Neisser, Max und Fritz Eichbaum (Frankfurt a. M.), Die tuberkelbacillenähnlichen, säurefesten Saprophyten, XIV, 82—138.
- Eichbaum, Franz, Nachtrag zu dem Beitrag, Die tuberkelbacillen-ähnlichen, säurefesten Saprophyten (XIV, 1933), XV, 756.
- Eisenberg, Philipp, Über Mutationen bei Bakterien und anderen Mikroorganismen, I, 28—142.
- Elkeles, Gerhard (Berlin-Charlottenburg), Paratyphus, Fleischvergiftung und ihre Beziehungen zueinander, XI, 68—219.
- 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.
- Fischl, V. (Prag), Fortschritte der Chemotherapie, XVII, 350—414.
- Fitzgerald, J. G., Die wissenschaftliche Tätigkeit des hygienisch. Laboratoriums des „United States Public Health Service“, I, 1—27.
- Neuere Forschungen über Poliomyelitis anterior in Amerika, I, 219—30.
- Fränkel, Eugen, Anaerobe Wundinfektionen, II, 376 bis 433.
- Frei, Walter, u. Robert Ackeret, Die Ergebnisse der Chemotherapie in der Veterinärmedizin, III, 336 bis 377.
- Freudenberg, Karl (Berlin), Die Gesetzmäßigkeiten der menschlichen Lebensdauer, XV, 335—441.



- Fromme, Walther (Dahlem), Weilsche Krankheit, IV, 2 bis 99.
- Fürst, Th. (München), Epidemiologie, Diagnose und Prophylaxe der Malaria und malariaähnlichen Erkrankungen (Pappataci und Recurrens), IV, 204—248.
- Improvisation der Desinfektion im Felde, II, 143 bis 165.
- Trinkwasserversorgung u. Beseitigung der Abfallstoffe im Felde, II, 109 bis 142.
- Gay, Frederick P., Typhusimmunisierung, I, 231 bis 256.
- Geiger, Wilhelm, Typhuskämpfung im Südwesten des Reiches mit besonderer Berücksichtigung der durch den Krieg geschaffenen Verhältnisse, III, 1—42.
- Gennerich, Wilhelm (Kiel), Der heutige Stand der Bekämpfung der Geschlechtskrankheiten im Kriege, II, 286—337.
- Gerlach, F. (Wien-Mödling), Die Schutzimpfung gegen Tuberkulose mit B.C.G. nach Calmette-Guérin, XI, 775—886.
- Gigon, Alfred (Basel), Über rationale Massenernährung, III, 164—220.
- Gotschlich, Emil (Saarbrücken), Über den jetzigen Stand der Lehre vom Fleckfieber (Flecktyphus), II, 232—285.
- Gottstein, A. (Berlin), Die Seuchenkurve, XVI, 209 bis 225.
- 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.
- Groß, H. (Hildesheim), Die Fermente und Giftstoffe der Staphylokokken, XIII, 516—558.
- Groth, A. (München), Die Gewinnung der Schutzpockenlymphe, X, 335—366.
- und H. O. Münsterer (München), Forschungsergebnisse auf dem Gebiet der Vaccination und vaccinalen Immunität, XVII, 1—75.
- Gruber, Georg B. (Innsbruck), Trichinellen, Trichinose u. ihre Abwehr, VIII, 165 bis 265.
- Grumbach, A. (Zürich), Die Lehre von der fokalen Infektion, XV, 442—609.
- Gundel, M. (Heidelberg), Die Bakteriologie, Epidemiologie und spezifische Therapie der Pneumokokkeninfektionen des Menschen, unter besonderer Berücksichtigung der Pneumonie XII, 132—267.
- Die Ursachen des Rückganges der Tuberkulosesterblichkeit und die moderne Tuberkulosebekämpfung XIII, 1—169.
- Haagen, E. (Berlin), Die Züchtung des Variola-Vaccinevirus. XVIII, 193—250.
- 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.
- (Leipzig), Der gegenwärtige Stand der Systematik und Benennung der Bakterien in der medizinischen Bakteriologie, XIII, 641 bis 712.
- (Leipzig), Zur Systematik der Bakterien (Die für Mensch und Tier pathogenen gramnegativen alkalibildenden Stäbchenbakterien), XVII, 175 bis 230.
- 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.
- Heinlein, H. (Köln), Morphologische Veränderungen durch parenterale Eiweißzufuhr, XX, 274—348.
- Herzfeld, E., und Klinger (Zürich), Neuere eiuweißchemische Vorstellungen in ihren Beziehungen zur Immunitätslehre, IV, 282 bis 309.
- Hesse, Erich, Hygiene im Stellungskriege, II, 1 bis 108.
- Hirszfeld, L. (Warschau), Über die Konstitutionsserologie im Zusammenhang mit der Blutgruppenforschung, VIII, 367—512.
- Hauptprobleme der Blutgruppenforschung in den Jahren 1927—1933, XV, 54—218.
- 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.
- Jusatz, H. J. (Berlin-Dahlem), Die Beeinflussung des Immunitätszustandes durch Vitamine, XIX, 464—497.
- Kallós, Paul u. Kallós-Deffner (Uppsala), Die experimentellen Grundlagen der Erkennung und Behandlung der allergischen Krankheiten, XIX, 178—307.
- Tuberkuloseallergie, XVII, 76—146.
- Kauffmann, E. (Kopenhagen), Die Salmonella-Gruppe mit besonderer Berücksichtigung der Nahrungsmittelvergifter, XV, 219—275.
- Kaznelson, Paul (Prag), Die Grundlagen der Proteinkörpertherapie, IV, 249 bis 281.
- Kikuth, Walter (Düsseldorf-Elberfeld), Die Bartonellen und verwandte Parasiten

- bei Mensch und Tieren, XIII, 559—619.
- Kitt, Theodor (München), Leukämien, Lympho- und Myeloblastosen der Säugetiere, XII, 30—41.
- 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.
- (Leipzig), Der neueste Stand der Forschung über das Bangsche Bacterium, XIII, 327—452.
- Beitrag zur Schutz- und Heilimpfung gegen die Tuberkulose, XIV, 1—81.
- und H. Haupt (Leipzig), Die Streptokokkenmastitis (der gelbe Galt) der Rinder, XI, 354—446 u. 771—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.
- Knorr, M. (Erlangen), Die Entwicklung des Vitaminedankens in der Bakteriologie, VII, 641—706.
- Koegel, A. (München), Die Leberregelkrankheit, VIII, 266—310.
- Kohlrausch, W. (Berlin-Charlottenburg), Methodik und Durchführung ärztlicher Untersuchungen zu Sportzwecken, X, 697—732.
- Kollath, W., Biologie der Vitamine und Hormone. Eine Studie über die Unterschiede von Vitaminforschung und Krankheitsforschung, XIV, 382—435.
- Landsteiner, Karl (New York), s. Julius Donath-Wien.
- Lange, B. (Berlin), Die individuelle natürliche Widerstandsfähigkeit als Gestaltungsfaktor der Tuberkulose unter besonderer Berücksichtigung ihrer erblichen Grundlagen, XVIII, 123—192.
- Lange, Bruno (Berlin), Die Infektion auf dem Luftwege durch Tröpfchen und durch Staub, IX, 237.
- Lange, C. (Berlin), Die Serodiagnose der Syphilis mit aktivem Serum, XV, 1—53.
- Lecompte du Noüy, P. (Paris), Les Aspects physico-chimiques de l'Immunité, XV, 304—334.
- Lehmann, G. (Dortmund), Die physiologischen Grundlagen der körperlichen Leistungsfähigkeit, XVII, 307 bis 349.
- Lehmann, Günther (Dortmund), Die Filterung der Atemluft und deren Bedeutung für Staubkrankheiten, XIX, 1—87.
- Lehmann, Walther (Hamburg), Bakteriologie und Klinik der Streptokokkenkrankungen, XI, 220—353.
- Scharlach und seine Beziehungen zur Streptokokken, XII, 640—718.
- Levaditi, C., État actuel de la Bismuthothérapie et de la Bismuthoprévention de la Syphilis, XIV, 297—328.
- 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.
- und Carl Prausnitz (Breslau), Lyssa, VIII, 1—164.
- Maier, K. (Göttingen) siehe Brockmann, H. u. Chemie der Vitamine und Hormone, XX, 155—273.
- Martini, E. (Hamburg), Verbreitung von Krankheiten durch Insekten, VII, 295 bis 542.
- Marxer, A. (Berlin), Die Immunisierung gegen Malleus IV, 383—396.
- Michalka, J. (Wien), Der heutige Stand der Diagnostik und Immunotherapie der Schweinepest, XIX, 127 bis 177.
- Mießner, H. und G. Schoop (Hannover), Gasödeme der Haustiere, XI, 447—498.
- Mikulaszek, E. (Lwów), Bakterielle Polysaccharide, XVII, 415—496.
- Much, Hans (Hamburg), Tuberkulose, Allgemeines über Entstehung und Bekämpfung im Kriege und Frieden, II, 622—667.
- Münsterer, H. O. und A. Groth (München), Forschungsergebnisse auf dem Gebiet der Vaccination und vaccinalen Immunität, XVII, 1—75.
- Munter, Hans, s. Otto.
- Neisser, Max (Frankfurt a. M.) und Franz Eichbaum (Frankfurt a. M.), Die „oligodynamische Metallwirkung“ in Theorie und Praxis, XIII, 170—226.
- Neumann, R. O. (Hamburg), Die animalischen (und vegetabilischen) Nahrungsmittel und ihre Verluste bei der küchentechnischen Zubereitung, X, 1—188.
- Nußbaum, H. Chr. (Hannover), Die technischen und wirtschaftlichen Gesichtspunkte für die Gestaltung der Neusiedlungen und die Herstellung der Neubauten von Heimen und bescheidenen Wohnungen, IV, 329—382.
- Otto, R. (Berlin), Fortschritte der Fleckfieberforschung (Flecktyphus und endemische Fleckfieber, sowie ihnen nahestehende exanthematische Krankheiten), XV, 610—658.
- und G. Blumenthal (Berlin), Über den gegenwärtigen Stand der Serodiagnostik der Lues, XIII, 686—715.

- Otto, R. (Berlin) und Hans Munter (Berlin), Bakteriophagie (d'Herellesches Phänomen), VI, 1—102 und 592—611.
- Peter, F. M. (Leverkusen), Die synthetischen Malariamittel, XIX, 88—126.
- Petruschky, J., Tuberkuloseimmunität, I, 189—218.
- Pfaffenberg, R. (Greifswald), Die Psittacosis (Papageienkrankheit) in den Jahren 1931—1935, XVIII, 250 bis 331.
- Pfannenstiel, W. (Frankfurt a. M.), Zusammenfassende Studie über die Ergebnisse der Serodiagnostik der Tuberkulose und Lepra (Agglutination, Präzipitation und Komplementbindung), VI, 103—232.
- Pfeiffer, R., Das Influenzaproblem, V, 1—18.
- Pfeiler, W. (Bromberg), Durch Paratyphaceen bedingte Tierkrankheiten, III, 289.
- Poppe, Kurt (Charlottenburg), Neue Ergebnisse der Milzbrandforschung und Milzbrandbekämpfung, V, 597 bis 697.
- Prausnitz, Carl (Breslau), s. Lubinski.
- 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.
- Rigler, R. (Frankfurt a. M.), Über körpereigene Wirkstoffe, XVI, 74—98.
- Rothacker, A., Über den neuesten Stand der biochemischen Methoden zum Nachweise parenteraler Verdauungsvorgänge (Abderhaldensche Reaktion, Weichardsche Reaktion und E. Rosenthals Serumdiagnose der Schwangerschaft), I, 423—459.
- Rott, F., Geburtenhäufigkeit, Säuglingssterblichkeit und Säuglingsschutz in den ersten beiden Kriegsjahren, II, 561—621.
- Ruge, H. (Kiel) u. E. Röper (Altona), Der heutige Stand der Chagaskrankheit mit besonderer Berücksichtigung der Epidemiologie und der Übertragungsversuche auf Säugetiere, XIX, 352—463.
- 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.
- Schlüter, W. (Marburg), Der Keuchhustenbacillus BORDET-GENGOU und das Keuchhustenproblem, XVIII, 1—57.
- Schmidt, Richard (Nürnberg), Darstellung und chemischer Nachweis einiger kreislaufwirksamer Stoffe, XVI, 99—120.
- 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.
- Schnitzer, R. (Frankfurt a. M.), Die spezifische Arzneifestigkeit der pathogenen Mikroorganismen, XIII, 227—326.
- Schnürer, Josef und Hans David (Wien), Die Schutzimpfung der Hunde gegen Wut, XI, 556—636.
- Schoop, G., s. Mießner, H. und G. Schoop (Hannover), Gasödem 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.
- Schreiber, H., Über die Bedeutung von Schwefel in Form von SH- bzw. SS-Gruppen enthaltenden Stoffen für den Organismus, XIV, 271—296.
- Schultz, Edwin W. (Stanford-University, U. S. A.), Die antigenen Eigenschaften der ultravisiblen Virusarten, IX, 184.
- Schweinburg, F. (Wien), Neuere Ergebnisse der Tollwutforschung, XX, 1—154.
- 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.
- und W. M. M. Pilaar, Die Hygiene des Kraftfahrzeugwesens, XIV, 329—375.
- 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.
- Solbrig (Breslau), Übersicht über die bei uns beobachteten Kriegsseuchen, im besonderen die Bekämpfungsmaßnahmen, V, 751—790.
- Standfuß, Richard (Potsdam), Die Tierparatyphosen, XV, 659—755.
- Steiner, Gabriel (Heidelberg), Krankheitserreger und Gewebefund bei multipler Sklerose. Vergleichend-histologisch-parasitologische Untersuchungen bei multipler Sklerose und anderen Spirochäten, XII, 268 bis 464.

- Stüpfle, Karl, Das Wesen des Impfschutzes im Lichte der neueren Forschungen, I, 407—422.
- Tandler, Julius, Krieg und Bevölkerung, II, 533 bis 560.
- Teley, 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.
- (Wiesbaden): Über die Grundlagen der unspezifischen Therapie, XVI, 1—73.
- 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.
- Winterstein, A. und K. Schön, Chemie der Vitamine und Hormone, XIV, 436—537.
- 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.
- Zernik, F., Neuere Erkenntnisse auf dem Gebiete der schädlichen Gase und Dämpfe, XIV, 139—270.
- Zipf, K. (Königsberg i. Pr.), Körpereigene Wirkstoffe (Histamin und Acetylcholin), XX, 349—381.
- Zironi, A., Die Theorie der spezifischen Überempfindlichkeit bei Infektionen, XIV, 561—617.
- (Mailand), Über die spezifische Überempfindlichkeit bei bösartigen Geschwülsten, XVII, 147 bis 174.
- 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.
- Acetylcholin:
- Histamin und — körpereigene Wirkstoffe, K. Zipf (Königsberg i. Pr.), XX, 349—381.
- Kreislaufwirksame Stoffe s. d.
- Wirkstoffe, körpereigene s. d.
- Adenosin:
- Wirkstoffe, körpereigene s. d.
- Adenosintriphosphorsäure, s. Wirkstoffe, körpereigene.
- Adenylsäure:
- Kreislaufwirksame Stoffe s. d.
- Agglutination bei Tuberkulose und Lepra, s. Serodiagnostik.
- Allergie, s. Tuberkuloseallergie, P. Kallós und L. Kallós-Deffner (Uppsala), XVII, 76—146.
- Allergische Krankheiten, kritische Übersicht der Forschungen über, Arthur F. Coca (New York), XIV, 538—560.
- — experimentelle Grundlagen der Erkennung und Behandlung, P. Kallós u. L. Kallós-Deffner (Uppsala), XIX, 178—307.
- Allergische Reaktion durch bakterielle Polysaccharide, s. Polysaccharide.
- Amöben, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 326.
- Anaerobe Wundinfektionen, Eug. Fraenkel, II, 376 bis 433.
- Anaphylaxieforschung, neuere Ergebnisse, R. Doerr, I, 257—371.
- Anaphylaxieforschung 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.
- Antigeneigenschaften bakterieller Polysaccharide, s. Polysaccharide.
- Antigenfunktion und Antigenstruktur, H. Sachs, IX, 1.
- Antigenstruktur und Antigenfunktion, H. Sachs, IX, 1.
- Antikörper, Die experimentelle Erzeugung von —,

- insbesondere von komplexbindenden Antikörpern im Blut und Liquor von Kaninchen, G. Blumenthal (Berlin), XV, 276 bis 303.
- Antikörperbildung, s. Variola- und Vaccineimmunität, G. Sobornheim (Bern), VII, 153—163.
- Antiperniziöser Faktor:  
— Wirkstoffe, körpereigene s. d.
- Arbeit s. Leistungsfähigkeit.
- Arzneifestigkeit, Die spezifische — der pathogenen Mikroorganismen, R. Schnitzer (Frankfurt a.M.), XIII, 227—326.
- Ascorbinsäure, s. Wirkstoffe, körpereigene.
- Aspects physico-chimiques de l'immunité, P. Lecomte du Nouÿ (Paris), XV, 304 bis 334.
- Atemluft, Filterung und deren Bedeutung für Staubkrankheiten, G. Lehmann, XIX, 1—87.
- Atmungsferment:  
— „zweites“ (Warburg), s. Wirkstoffe, körpereigene.
- 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.
- Bakterielle Polysaccharide, E. Mikulaszek (Lwów), XVII, 415—496.
- Bakterien, s. a. Mikroorganismen.  
— Mutationen bei, und anderen Organismen, Philipp Eisenberg, I, 28—142.
- Bakterien, akzessorische Stoffe für, M. Knorr (Erlangen), VII, 660—698.  
— hämophile, M. Knorr (Erlangen), VII, 675—689.  
— Der gegenwärtige Stand der Systematik und Benennung der —, H. Haupt (Leipzig), XIII, 641—685.  
— Zur Systematik der —, H. Haupt (Leipzig), XVII, 175—230.
- Bakterienpleomorphismus und Bakterienentwicklungsgänge, E. Klieneberger (Frankfurt), XI, 499—555.
- Bakteriologie und Klinik der Streptokokkenkrankungen, Walther Lehmann (Hamburg), XI, 220—353.
- Bakteriophagie (d'Hérellesches Phänomen), Richard Otto und Hans Munter (Berlin), VI, 1—102.  
— Nachtrag, VI, 592—611.
- Bandwürmer, s. Würmer.
- Bang-Infektion des Menschen, K. Böhmer (Kiel), XIII, 453—515.
- Bangsche Bacterium, Der neueste Stand der Forschung über das —, Martin Klimmer (Leipzig), XIII, 327—452.
- Bartonellen und verwandte Parasiten bei Mensch und Tieren, Walter Kikuth (Düsseldorf-Elberfeld), XIII, 559—619.
- 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.  
— s. Kältehämoglobinurie, Julius Donath und Karl Landsteiner, VII, 184 bis 228.
- Blutflagellaten, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 326—349.
- Blutgruppenforschung, s. Konstitutionsserologie.
- Botulismus, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 369.
- Calmette-Guérinsche Schutzimpfung, s. Tuberkulose-schutzimpfung.
- Carboanhydrase, s. Wirkstoffe, körpereigene.
- Carcinom, s. a. Geschwülste.  
— s. a. Krebsforschung.
- Carrionsche Krankheit, s. Veruga peruviana.
- Cerebrospinalmeningitis, epidemische, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 405—406.
- Chagaskrankheit, heutiger Stand mit besonderer Berücksichtigung der Epidemiologie und der Übertragungsversuche auf Säugetiere, H. Ruge (Kiel) u. E. Röper (Altona), XIX, 352—463.
- Chemie der Vitamine und Hormone, H. Brockmann und K. Maier (Göttingen), XX, 155—273.
- Chemotherapie in der Veterinärmedizin, Walter Frei und Robert Ackeret, III, 336—377.  
— Fortschritte der —, V. Fischl (Prag), XVII, 350 bis 414.
- Chlorung des Trink- und Abwassers, Otto Ulsamer (Erlangen), VIII, 661—725.
- Cholecystokinin, s. Wirkstoffe, körpereigene.
- Cholera, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 394—395.
- Cholin:  
— Kreislaufwirksame Stoffe s. d.
- Coccidienforschung, Fortschritte der, Th. v. Wasielewski (Rostock), VI, 305 bis 349.
- CO-Ferment der Milchsäureoxydation, s. Wirkstoffe, körpereigene.
- Colibacillen, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 394.

- Cytochrom, s. Wirkstoffe, körpereigene.
- 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—102. — Nachtrag, VI, 592—611.
- Diagnostik und Immunotherapie der Schweinepest, heutiger Stand, J. Michalka (Wien) XIX, 127—177.
- Diphtherie, Epidemiologie der — und aktive Schutzimpfung, Th. J. Bürgers (Königsberg), XVII, 231 bis 306. — s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 404.
- Diphtherieausbreitung durch den bacillenausscheidenden Menschen, neuere epidemiologische Erfahrungen, E. Schrader (Erlangen), III, 43—112.
- Diphtheriebakterien, s. Bakterien.
- Diphtherieschutzimpfung, aktive, E. Seligmann und H. Happe (Berlin), XI, 637—700.
- Disposition für Impftumoren, s. Geschwülste.
- Dourine, s. Beschälseuche.
- Dysenterieforschung, neuere Ergebnisse der, E. Pribram und W. Halle (Wien), II, 338—375.
- Einschlußkörperchen: — Virusarten, filtrierbare s. d.
- Eitererreger, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 406—407.
- Eiweißchemische Vorstellungen, neuere, in ihren Beziehungen zur Immunitätslehre, E. Herzfeld und R. Klinger (Zürich), IV, 282 bis 309.
- Eiweißtherapie, s. Unspezifische Therapie.
- Eiweißzufuhr, morphologische Veränderungen durch parenterale —, H. Heinlein (Köln), XX, 274—348.
- Elementarkörperchen: — Virusarten, filtrierbare s. d.
- Encephaliden, Neuere Arbeiten über — bei Tieren, W. Ernst, XII, 1—14.
- Encephalitis lethargica, Werner Gottstein (Charlottenburg), V, 394—474.
- Epidemiologie der Diphtherie und aktive Schutzimpfung, Th. J. Bürgers (Königsberg), XVII, 231—306. — rechnende, A. Gottstein (Berlin), X, 189—270. — s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 435—460.
- Epitheliosis desquamativa, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 363.
- Extrinsic-Faktor (Castle), s. Wirkstoffe, körpereigene.
- Favus, s. Hautkrankheiten.
- Fermente und Giftstoffe der Staphylokokken, H. Groß (Hildesheim), XIII, 516 bis 558.
- Fermenthämmin, s. Wirkstoffe, körpereigene.
- Feuchtigkeit und Temperatur, Einfluß der, auf den Menschen, L. Teleky, IX, 295.
- Fiebertherapie, s. Unspezifische Therapie.
- Filarien, s. Würmer.
- Filterable viruses, The in vitro cultivation of — —, G. Hardy Eagles (London), XIII, 620—640.
- 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.
- Fleckfieberforschung, Fortschritte der —, R. Otto (Berlin), XV, 610—658.
- Flecktyphus, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 371—375.
- Fleischvergiftung, Paratyphus — und ihre Beziehungen zu einander, Gerhard Elkeles (Berlin-Charlottenburg), XI, 68—219.
- Flußfieber, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 417.
- Fortschritte der Fleckfieberforschung, R. Otto (Berlin), XV, 610—658.
- 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.
- Gase und Dämpfe, schädliche, F. Zernik (Würzburg), XIV, 139—270.
- 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, Fortschritte im Kampfe gegen — unter besonderer Berücksichtigung bevölkerungspolitischer Gesichtspunkte, J. Breger (Berlin), XVIII, 58—122. — im Kriege, heutiger Stand ihrer Bekämpfung, Wilhelm Gennerich (Kiel), II, 286—337.
- Geschwülste, bösartige, Bedeutung des Stoffwechsels für die Entstehung, Prophylaxe und Therapie, G. Domagk (Wuppertal) XIX, 308—351.

- Geschwülste, bösartige, Über die spezifische Überempfindlichkeit, A. Zironi (Mailand), XVII, 147—174.
- Geschwülste, s. a. Krebsforschung.
- Gesetzmäßigkeiten, Die — der menschlichen Lebensdauer, K. Freudenberg (Berlin), XV, 335—441.
- Giftstoffe, Fermente und — der Staphylokokken, H. Groß (Hildesheim), XIII, 516—558.
- Gliederfüßler, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 306—308.
- Gluthation, s. Wirkstoffe, körpereigene.
- 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.
- paralytische, VII, 221.
- Haemopoietin, s. Wirkstoffe, körpereigene.
- Hauptprobleme der Blutgruppenforschung in den Jahren 1927—1933, L. Hirszfeld (Warschau), XV, 54 bis 218.
- 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.
- Hexosederivate, s. Wirkstoffe, körpereigene.
- Histamin:  
— Behandlung mit, s. Unspezifische Therapie.
- Histamin:  
— Kreislaufwirksame Stoffe s. d.  
— und Acetylcholin, K. Zipf (Königsberg i. Pr.), XX, 349—381.  
— Wirkstoffe, körpereigene s. d.
- Histaminase:  
— Wirkstoffe, körpereigene s. d.
- 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.
- Hormone, Biologie der Vitamine und, Werner Kollath (Breslau), XIV, 382—435.  
— Chemie der Vitamine und H. Brockmann und K. Maier (Göttingen), XX, 155—273.  
— — Winterstein u. Schön (Heidelberg), XIV, 436 bis 537.
- Hundwut, s. Lyssa.
- Hygiene im modernen Volksschulhausneubau, Walter Schnell (Halle), XI, 701 bis 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 Diphtherie, s. Schutzimpfung.  
— gegen Malleus, A. Marxer, IV, 383—bis 396.
- Immunität bei bösartigen Geschwülsten, siehe Geschwülste.  
— 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. Tuberkuloseallergie, P. Kallós und L. Kallós-Deffner (Uppsala), XVII, 76—146.  
— vaccinale und Vaccination, Forschungsergebnisse auf dem Gebiet der, A. Groth und H. O. Münsterer (München), XVII, 1—75.  
— s. Variola- und Vaccineimmunität, G. Sobernheim (Bern), VII, 133—183.  
— Vererbung der, s. Variola- und Vaccineimmunität, G. Sobernheim, VII, 166 bis 169.
- Immunitätslehre, Neuere, eivweiß-chemische Vorstellungen in ihren Beziehungen zur, E. Herzfeld und R. Klinger (Zürich), IV, 282—309.
- Immunitätszustand, Beeinflussung durch Vitamine, H. J. Jusatz (Berlin-Dahlem) XIX, 464—497.
- Immunotherapie und Diagnostik der Schweinepest, heutiger Stand, J. Michalka (Wien) XIX, 127—177.
- Impfschutz, sein Wesen im Lichte der neueren Forschungen, Karl Süpfle, I, 407—422.
- Impfstoff, Desinfektion des, s. Pockenvirus, Th. v. Wasielewski und W. F. Winkler, VII, 71—83.  
— Virulenzprüfung des, s. Pockenvirus, Th. v. Wasielewski und W. F. Winkler, VII, 83—87.
- Impfstoffbereitung, s. Pockenvirus, Th. v. Wasielewski und W. F. Winkler, VII, 59—87.
- 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 Lehre von der fokalen —, A. Grumbach (Zürich), XV, 442—609.  
— die Phänomene der, Victor C. Vaughan, I, 372—394.
- Infektionen, s. Überempfindlichkeit.

- Infektionserreger, Die Bedeutung der anaeroben Bacillen als — in den Bauchorganen, insbesondere in der Bauchhöhle des erwachsenen Menschen, W. Löhr (Kiel), X, 488—560.
- Infektionskrankheiten, s. Chemotherapie, Fortschritte der —.
- Infektionstherapie, s. Unspezifische Therapie.
- 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.
- Intrinsic-Faktor (Castle), s. Wirkstoffe, körpereigene.
- 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.
- Keuchhustenbacillus Bordet-Gengou und das Keuchhustenproblem, W. Schlüter (Marburg), XVIII, 1 bis 57.
- 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-Weeksches Bacterium und der Pfeiffersche Influenzabacillus, M. Knorr (Erlangen), VI, 350—396.
- Körpereigene Wirkstoffe (Histamin und Acetylcholin), K. Zipf (Königsberg i. Pr.), XX, 349—381.
- Komplementbindung bei Tuberkulose und Lepra, s. Serodiagnostik.
- s. Influenza, Serologie der, Herbert Lubinski, VII, 281—288.
- Konstitutionsserologie im Zusammenhang mit der Blutgruppenforschung, L. Hirsfeld (Warschau), VIII, 367 bis 512.
- Kraftfahrwesens, Hygiene des, Sleeswijk u. Pilaar (Delft), XIV, 329—375.
- Krankheiten, allergische, experimentelle Grundlagen der Erkennung und Behandlung, P. Kallós u. L. Kallós-Deffner, XIX, 178 bis 307.
- Kratzer, s. Würmer.
- Kreatinphosphorsäure, s. Wirkstoffe, körpereigene.
- Krebsforschung, Stand der ätiologischen, Carl Lewin (Berlin), VIII, 513—660.
- Kreislaufregulation:
- Wirkstoffe, körpereigene s. d.
- Kreislaufwirksame Stoffe:
- Darstellung und chemischer Nachweis, Richard Schmidt (Nürnberg), XVI, 99—120.
- 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—790.
- Kuhpockenerreger, Menschen- und, s. Pockenvirus, Th. v. Wasielewski und W. F. Winkler, VII, 33—36.
- Lebensdauer, Die Gesetzmäßigkeiten der menschlichen —, K. Freudenberg (Berlin), XV, 335—441.
- Leberegelkrankheit, A. Koege (München), VIII, 266 bis 310.
- Lehre, Die — von der fokalen Infektion, A. Grumbach (Zürich), XV, 442—609.
- Leistungsfähigkeit, körperliche, physiologische Grundlagen der —, G. Lehmann (Dortmund), XVII, 307—349.
- 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.
- Lues, s. a. Syphilis.
- Über den augenblicklichen Stand der Serodiagnostik der —, R. Otto (Berlin) und G. Blumenthal (Berlin), XIII, 686—715.
- Luesnachweis, serologischer, W. Weisbach (Halle), VII, 616—640.
- Lungenegele, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 414.
- Lungenseuche des Rindviehs, Hans Dahmann (Berlin), VI, 281—304.
- Lymphe, bakteriologische Untersuchung der, s. Pockenvirus, Th. v. Wasielewski und W. F. Winkler, VII, 69—71.
- Lymphoblastosen, Leukämien, und Myeloblasten der Säugetiere, Theodor Kitt, XII, 30—41.
- Lysin, bakteriophages, s. Bakteriophage.
- im Hämoglobinurieblute, s. Kältehämoglobinurie, Julius Donath und Karl Landsteiner, VII, 187—190.
- Lyssa, Herbert Lubinski und Carl Prausnitz (Breslau), VIII, 1—164.
- Malaria und malariaähnliche Erkrankungen (Pappataci und Recurrens), Epidemiologie, Diagnose und Prophylaxe, Th. Fürst (München), IV, 204—248.
- s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 308—325.



- Malariabehandlung der progressiven Paralyse, s. Unspezifische Therapie.
- Malariamittel, synthetische, F. M. Peter, XIX, 88—126.
- 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.
- Metalltherapie, s. Unspezifische Therapie.
- Metallwirkung, Die „oligodynamische“ — in Theorie und Praxis, Max Neisser (Frankfurt a. M.) und Franz Eichbaum (Frankfurt a. M.), XIII, 170—226.
- Mikroorganismen, s. a. Bakterien.
- Die spezifische Arzneifestigkeit der pathogenen — R. Schnitzer (Frankfurt a. M.), XIII, 227—326.
- Milzbrand, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 399—400.
- Milzbrandforschung und Milzbrandbekämpfung, neue Ergebnisse, Kurt Poppe (Charlottenburg), V, 597 bis 697.
- Morphologische Veränderungen durch parenterale Eiweißzufuhr, H. Heinlein (Köln), XX, 274—348.
- Multiple Sklerose, Krankheits-erregere und Gewebsbefund bei — —. Vergleichend-histologisch-parasitologische Untersuchungen bei — — und anderen Spirochätosen, Gabriel Steiner, XII, 268—464.
- Muskeltätigkeit:  
— Wirkstoffe, körpereigene s. d.
- 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.
- Nahrungsmittelvergifter, Die Salmonella-Gruppe mit besonderer Berücksichtigung der —, F. Kauffmann (Kopenhagen), XV, 218 bis 275.
- Nervensystem:  
— Wirkstoffe, körpereigene s. d.
- Neuro- und Dermovaccine, s. Pockenvirus, Th. v. Wasielewski und W. F. Winkler, VII, 43—47.
- Neusiedlungen, 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. Gasödem-erkrankung, Wundinfektionen.
- Omegastoff, s. Wirkstoffe körpereigene.
- 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 in den Jahren 1931—1935, R. Pfaffenberg (Greifswald), XVIII, 250—331.  
— s. Psittacosis.
- Pappataciefieber, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 361—363.  
— s. Malaria.
- Paralyse, progressive:  
— Malariabehandlung, s. Unspezifische Therapie.
- Parasiten, s. a. Bartonellen.
- 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 bovis, 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.
- Poliomyelitis anterior s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 366—369.
- Polmonera, s. Lungenseuche.
- Polysaccharide, bakterielle, E. Mikulaszek (Lwów), XVII, 415—496.
- Präcipitation bei Tuberkulose und Lepa, 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.
- s. Unspezifische Therapie.
- Proteus vulgaris Hauser, Diagnose und menschenpathogenes Verhalten, Heinz Zeiß (Hamburg), V, 698—750.
- Protoplasmaaktivierung, s. Unspezifische Therapie.
- 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. — Die — in den Jahren 1931—1935, R. Pfaffenberg (Greifswald), XVIII, 250 bis 331.
- 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.
- Recurrrens, s. Malaria.
- Reiztherapie, s. Unspezifische Therapie.
- Retikuloendotheliales System, Die Bedeutung des — — für die Infektion und Immunität, Claus W. Jungelblut, XI, 1—67.
- Revaccination, Antikörper und, s. Variola- und Vaccineimmunität, G. Sobernheim, VII, 164—166.
- Rheumatismus, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 365.
- Rickettsiosen, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 371—378, 417—419.
- Rinder, Lungenseuche der, s. Lungenseuche.
- Rindertuberkulose, Bekämpfung der, H. Haupt (Dresden), IV, 397—432.
- Rotz, Hans Dahmen (Berlin), VII, 543—615.
- s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 404.
- s. a. Malleus.
- Rückfallfieber, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 350—355.
- Ruhr, bacilläre, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 395—398.
- Rundwürmer, s. Würmer.
- Säugetiere, Epidemiologie und Übertragungsversuche der Chagaskrankheit auf, H. Ruge (Kiel) u. E. Röper (Altona), XIX, 352—463.
- Säuglingsschutz, s. Geburtenhäufigkeit usw.
- Säuglingssterblichkeit, Säuglingsschutz und Geburtenhäufigkeit in den ersten beiden Kriegsjahren, F. Rott (Berlin), II, 561 bis 621.
- Säurefeste Saprophyten, Franz Eichbaum (Frankfurt a. M.), XIV, 82—138.
- Salmonella-Gruppe, Die, mit besonderer Berücksichtigung der Nahrungsmittelvergifteter, F. Kauffmann (Kopenhagen), XV, 218 bis 275.
- Saprophyten, Die tuberkelbacillen-ähnlichen, säurefesten —. Nachtrag zu Bd. XIV, 1933, Eichbaum, XV, 754.
- 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, aktive und Epidemiologie der Diphtherie, Th. J. Bürgers (Königsberg), XVII, 231 bis 306.
- Experimentelle und epidemiologische Grundlagen der aktiven — gegen Tuberkulose, Erwin Berger, XII, 42—131.
- gegen Diphtherie, Stand der aktiven, E. Seligmann und H. Happe (Berlin), XI, 637—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.
- Schutz- und Heilimpfung gegen Tuberkulose, M. Klimmer (Leipzig), XIV, 1—81.
- Schwefel, Bedeutung für den Organismus, Helmuth Schreiber (Breslau), XIV, 271—296.

- Schweinepest, heutiger Stand der Diagnostik und Immunotherapie, J. Michalka (Wien), XIX, 127—177.
- Serodiagnose, s. Rotz, Hans Dahmen (Berlin), VII, 562 bis 578.
- der Syphilis mit aktivem Serum, C. Lange (Berlin), XV, 1—53.
- Serodiagnostik, Augenblicklicher Stand der — der Lues, R. Otto (Berlin) und G. Blumenthal (Berlin), XIII, 686—715.
- 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.
- Serumreaktionen, spezifische durch bakterielle Polysaccharide, s. Polysaccharide.
- 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.
- Seuchenkurve, A. Gottstein (Berlin), XVI, 209—225.
- Sklerose, Krankheitserreger und Gewebsbefund bei multipler —. Vergleichend-histologisch - parasitologische Untersuchungen bei multipler Sklerose und anderen Spirochätosen, Gabriel Steiner, XII, 268—464.
- multiple, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 359—360.
- Sommerdiarrhöen, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 398—399.
- Sozialhygienische Fürsorgebestrebungen, E. G. Dresel (Heidelberg), V, 791—867.
- Spezifität, biologische, der Organantigene in ihrer Bedeutung für Fragestellungen der normalen und pathologischen Biologie, Probleme und Tatsachen, Fr. Graetz (Hamburg), VI, 397—591.
- die, eine zusammenfassende Darstellung, J. G. Sleswijk, I, 395—406.
- Spirochäten, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 350—360, 416.
- Spirochäten- und Protozoenkrankheiten und ihre gegenseitigen Beziehungen, C. Schilling, IX, 124.
- 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.
- Staphylokokken, Fermente und Giftstoffe der —, H. Groß (Hildesheim), XIII, 516—558.
- Staubkrankheiten, Bedeutung der Filterung der Atemluft durch, G. Lehmann, XIX, 1—87.
- Staub- und Tröpfcheninfektion auf dem Luftwege, B. Lange, IX, 237.
- Stellungskrieg, Hygiene in dems., Erich Hesse, II, 1—108.
- Stoffwechsel, Bedeutung für die Entstehung, Prophylaxe und Therapie der bösartigen Geschwülste, G. Domagk (Wuppertal), XIX, 308—351.
- Streptokokken, Scharlach und seine Beziehungen zu —, Walther Lehmann, XII, 640—718.
- 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, Sero-Diagnose der — mit aktivem Serum, C. Lange (Berlin), XV, 1—53.
- Kältehämoglobinurie und, s. Kältehämoglobinurie, Julius Donath und Karl Landsteiner, VII, 214—218.
- s. Luesnachweis, serologischer.
- Wismutbehandlung und -bekämpfung, C. Levaditi (Paris), XIV, 297—328.
- 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, s. Chemotherapie.
- unspezifische, mit besonderer Berücksichtigung der Proteinkörpertherapie, Martin Claus (Berlin), V, 329—393.
- Tierkrankheiten durch, Paratyphaceen bedingte, W. Pfeiler (Bromberg), III, 289—335.
- bakterielle, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten, durch E. Martini, VII, 419.
- Tierparatyphosen, Die, Rich. Standfuß (Potsdam), XV, 659—753.
- Tierpocken, Erreger der, s. Pockenvirus, Th. v. Wasielewski und W. F. Winkler, VII, 36—43.
- Tierseuchen und sporadische Tierkrankheiten im Kriege, M. Reuter (Nürnberg), II, 668—747.
- Tollwutforschung, neuere Ergebnisse der, F. Schweinburg (Wien), XX, 1—154.
- 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.
- Tröpfchen- und Staubinfektion auf dem Luftwege, B. Lange, IX, 237.
- Tropen, Impfstoffbereitung in den, s. Pockenvirus, Th. v. Wasielewski und W. F. Winkler, VII, 62—65.
- Trypanosomen s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 326—332, 415—416.
- Tuberkuloseallergie, P. Kallós und L. Kallós-Deffner (Uppsala), XVII, 76—146.
- Tuberkulose, Allgemeines über Entstehung und Bekämpfung im Frieden und Krieg, Hans Much (Hamburg), II, 622—667.
- Die individuelle natürliche Widerstandsfähigkeit als Gestaltungsfaktor der — unter besonderer Berücksichtigung ihrer erblichen Grundlagen, B. Lange (Berlin), XVIII, 123—192.
- 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.
- Schutz- und Heilimpfung gegen, M. Klimmer (Leipzig), XIV, 1—81.
- Tuberkulose, Serodiagnostik (Agglutination, Präcipitation und Komplementbindung) s. Serodiagnostik.
- s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 404.
- Tuberkulosebekämpfung, s. Tuberkuloseererblichkeit.
- Tuberkuloseschutzimpfungen, A. Calmette und W. Schäfer, IX, 54.
- mit B.C.G. nach Calmette-Guérin (F. Gerlach, Wien-Mödling), XI, 775—886.
- Tuberkuloseererblichkeit, Die Ursachen des Rückgangs der — und die moderne Tuberkulosebekämpfung, M. Gundel (Heidelberg), XIII, 1—169.
- Tularämie, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 388.
- Tumoren, s. a. Krebsforschung.
- Typhusausbreitung durch den bacillenausscheidenden Menschen, neuere epidemiologische Erfahrungen, E. Schrader (Erlangen), III, 43—112.
- Typhusbekämpfung im Südwesten des Reiches, Geiger (Straßburg), III, 1—42.
- Typhusimmunisierung, Frederick P. Gay, I, 231—256.
- Typhus-Coligruppe s. Bakterien.
- Theorie der spezifischen — bei Infektionen, Amilcare Zironi (Mailand), XIV, 561 bis 617.
- Überempfindlichkeit, spezifische bei bösartigen Geschwülsten, A. Zironi (Mailand), XVII, 147—174.
- Ultravisiblen Virusarten, antigenen Eigenschaften der, E. Schultz, IX, 184.
- Umstimmungsbehandlung, s. Unspezifische Therapie.
- „United Staates Public Health Service“, die wissenschaftliche Tätigkeit des hygienischen Laboratoriums des, J. G. Fitzgerald, I, 1 bis 27.
- Unspezifische Therapie:
- Grundlagen der, Wolfgang Weichardt (Wiesbaden), XVI, 1—73.
- Vaccination und vaccinale Immunität, Forschungsergebnisse auf dem Gebiet der, A. Groth und H. O. Münsterer (München), XVII, 1—75.
- Vaccine, Generalisierung des Virus der, G. Sobernheim, VII, 135—144.
- s. Influenzavaccine.
- Neuere Arbeiten über Variola und —, K. Arnold (München), X, 367—487.
- Vaccinebehandlung:
- nichtspezifische, s. Unspezifische Therapie.
- Vaccineepitheliose der Kaninchenhornhaut s. Pockenvirus, Th. v. Wasielewski und W. F. Winkler, VII, 87—91.
- Variola, Generalisierung des Virus der, G. Sobernheim, VII, 135—144.
- Variola und Vaccine, Neuere Arbeiten über —, K. Arnold (München), X, 367—487.
- Variolaepitheliose der Kaninchenhornhaut s. Pockenvirus, Th. v. Wasielewski und W. F. Winkler, VII, 91—94.
- Variola- und Vaccineimmunität, Wesen der, G. Sobernheim (Bern), VII, 133—183.
- Variola-Vaccineerreger, Generalisierung des, s. Pockenvirus, Th. v. Wasielewski und W. F. Winkler, VII, 55—59.
- Die Züchtung des —, E. Haagen (Berlin), XVIII, 193—250.
- 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, vgl. a. Bartonellen.
- Veterinärmedizin, Chemotherapie in der, Walter Frei und Robert Ackeret, III, 336—377.
- Veterinärpolizei, s. Rotz, Hans Dahmen (Berlin), VII, 579 bis 580.
- Villikinin, s. Wirkstoffe, körpereigene.
- Virulenzprüfung des Impfstoffes, s. Pockenvirus, Th. v. Wasielewski und W. F. Winkler, VII, 83—87.
- Virusarten, antigenen Eigenschaften der ultravisiblen, E. Schultz, IX, 184.
- filtrierbare, R. Doerr (Basel), XVI, 121—208.
- Viruses, The in vitro cultivation of filterable —, G. Hardy Eagles (London), XIII, 620—640.

- Vitamine, Beeinflussung des Immunitätszustandes durch, H. J. Zusatz (Berlin-Dahlem) XIX, 464—497.
- Vitamine, Biologie der — und Hormone, Werner Kollath (Breslau), XIV, 382—435.
- Chemie der — und Hormone, Winterstein und Schön (Heidelberg), XIV, 436—537.
- Internationale Standards und Einheiten, W. R. Aykroyd (Genf), XIV, 376 bis 381.
- und Hormone, Chemie der —, H. Brockmann und K. Maier (Göttingen), XX, 155—273.
- Vitaminedanke, Entwicklung des, in der Bakteriologie, M. Knorr (Erlangen), VII, 641—706.
- Volksschulhausneubau, Die Hygiene im modernen —, Walter Schnell (Halle), XI, 701—770.
- Weil-Felixsche Reaktion, Theorie, Methodik und Fehlerquellen, Georg Wolff (Berlin), V, 532—596.
- Weil-Felixsche Reaktion, s. Fleckfieber.
- Weilsche Krankheit, Walther Fromme-Dahlem, IV, 21 bis 99.
- Weilsche Krankheit: — s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 355—356.
- Wirkstoffe, körpereigene, R. Rigler (Frankfurt a. M.), XVI, 74—98.
- — (Histamin und Acetylcholin), K. Zipf (Königsberg i. Pr.), XX, 349—381.
- Wismut, Therapie und Prophylaxe der Syphilis, C. Levaditi (Paris), XIV, 297—328.
- Wohnungen, s. Neusiedlungen.
- Wolhynisches Fieber, s. Quintanaforschung.
- Wundinfektionen, anaerobe, Eug. Fraenkel, II, 376 bis 433.
- Würmer, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini (Hamburg), VII, 299—306, 413 bis 414.
- Wurmeier, mechanische Verbreitung von, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini (Hamburg) VII, 306.
- Wurmkrankheiten, s. Chemotherapie, Fortschritte der —.
- Wut, Die Schutzimpfung der Hunde gegen —, Josef Schnürer und Hans David (Wien), XI, 556—636.